

Duplikaat

Leiden

Lane Medical Library

DE HISTORISCHE
ONTWIKKELING VAN HET
TYPHUS-VRAAGSTUK

J. TAAMS

Leiden

1932

VERBETERINGEN

- Bladz. 2. 4e regel van boven, lees: proces „Lupus” wel eens in kanker overgaat
- „ 7. 11e regel van onder, lees: deelden, in plaats van voelden
- „ 13. 18e regel van onder, lees: typhustong, in plaats van typhusstomp
- „ 28. 6e regel van onder, lees: colibacillen
- „ 30. 6e regel van onder, lees: ontkleuren zij zich volgens Gram en treedt
- „ 33. 6e regel van onder, lees: punctievocht, in plaats van punctievormige deel
- „ 34. middenin, lees: Kolle
- „ 39. 18e regel van onder, lees: een, in plaats van 1
- „ 40. Het antwoord op de tweede vraag is reeds op bladzijde 39 gegeven
- „ 43. 3e regel van boven, lees: prodromaal
- „ 47. 11e regel van onder, lees: Gärtner
- „ 48. 17e regel van onder, lees: globulin-fractie, in plaats van globulin-frequentie

DE HISTORISCHE
ONTWIKKELING VAN HET
TYPHUS-VRAAGSTUK



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154023_0010

DE HISTORISCHE ONTWIKKELING VAN HET TYPHUS-VRAAGSTUK

P R O E F S C H R I F T

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GE-
ZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS
Dr. J. J. BLANKSMA, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,
VOOR DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE TE VERDEDIGEN OP VRIJDAG
15 JANUARI 1932, DES NAM. TE 4 UUR

DOOR

JAN TAAMS

GEBOREN TE OOSTZAAN

LEIDEN

N.V. LEIDSCHE UITGEVERSMAATSCHAPPIJ

MCMXXXII

*Aan mijn Vader en
aan de nagedachtenis
mijner Moeder*

De voltooiing van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid om U, oud-Hoogleraren, Hoogleraren en Lectoren van de Medische en de Philosophische Faculteit der Amsterdamsche en der Leidsche Universiteit te danken voor het van U genoten onderwijs.

Zeer veel dank ben ik verschuldigd aan U, hooggeleerden Van Calcar, hooggeachten promotor, voor de hulp die ik van U heb mogen ontvangen en voor de welwillendheid waarmede U mij in de gelegenheid hebt gesteld gebruik te kunnen maken van de protocollen van het Leidsche Bacteriologisch laboratorium.

Ook mijn dank aan den Gemeentelijken Gezondheidsdienst van Amsterdam, Peters, den vroegeren directeur Veldhuizen en wijlen Planten, die mij met het bacteriologisch onderzoek geholpen hebben.

Tenslotte mijn dank aan allen, die mij verder behulpzaam zijn geweest bij de bewerking van dit proefschrift.

INHOUDSOPGAVE

	Blz.
I - DE BETEKENIS VAN HET HISTORISCH ONDERZOEK	1
II - DE NEDERLANDSCHE PROEFSCHIFTEN	16
III - BACTERIOLOGIE EN SEROLOGIE VAN DEN TYPHUS ABDOMINALIS	27
IV - FOUTENBRONNEN DER AGGLUTINATIE- REACTIE	40
V - TYPHUSGEVALLEN IN DE ZAA NSTREEK; MECHANISME DER BESMETTING	50

I

DE BETEKENIS VAN HET HISTORISCH ONDERZOEK

Men kan de historie van een bepaald vak op verschillende wijzen bestudeeren. Zoo kan men zich bepalen tot een opsomming van feiten en bijv. aangeven, in welk jaar en door wien een bepaalde ontdekking werd gedaan en daarop een persoonsbeschrijving van den ontdekker laten volgen, waarbij dan in den regel in de literatuur een uitvoerige chronologische opsomming van werken van anderen niet ontbreekt. Wie zoo de historie van zijn vak bestudeert, zal daarvan weinig genoeg beleven en zeker zal het zijn inzicht in de problemen die de tijd, waarin hij werkt, hem stelt, niet verhoogen.

Maar men kan ook afzien van jaartallen en persoonsbeschrijvingen en zich slechts de vraag voorleggen hoe het mogelijk was dat enkele begenadigden, in een tijd waarin men niet over enting en slechts over zeer gebrekkige hulpmiddelen beschikte, als geniale autodidacten den juisten weg, die tot het doel voerde, hebben gevonden.

Voordat ontdekt werd dat de tuberkelbacil de eenige oorzaak was van tuberculeuse aandoeningen, werden verschillende ziektebeelden tot een groote groep vereenigd, waarvan de tegenwoordige tijd kan nagaan dat deze groep niet slechts gevallen van tuberculeuse processen, doch ook van kanker, van chronische etteringsprocessen en van zooveel meer bevatte. Soms ook heeft men onnoodig werk verricht door bepaalde afwijkingen, die in het verloop van tuberculose konden voorkomen, niet in één, maar in

afzonderlijke groepen onder te brengen. Zoo sprak men van een phtysie tuberculeuse, doch tevens van een phtysie cancreuse en een phtysie ulcereuse.

Dat een tuberculose-proces in kanker overgaat, is tegenwoordig aan iederen student bekend; doch volkomen overbodig was het dat de oude literatuur naast de phtysie tuberculeuse ook nog een phtysie calculeuse onderscheidde.

Uit al deze uitdrukkingen blijkt reeds dat wij ons hier midden in der Fransche literatuur bevinden. Het is voornamelijk Bayle geweest, die deze terminologie in de pathologie heeft ingevoerd.

Behalve Bayle kent de Fransche school echter nog andere onderzoekers, die het vraagstuk der tuberculose en andere problemen veel verder hebben gebracht. Het zijn Laennec en vooral Villemain geweest, die veel tot de kennis van de tuberculose hebben bijgedragen. Tegenwoordig is het onderzoek op tuberculose veel gemakkelijker. Men krijgt verdacht materiaal; onderzoekt het microscopisch op zuurvaste staafjes en bij eenigen twijfel ent men het voor tuberculose zoo gevoelige proefdier de marmot, om daarna in de organen van het stervende dier opnieuw naar zuurvaste staafjes, d.w.z. naar tuberkelbacillen te zoeken. De moderne pathologie maakt dus gebruik van vaststaande feiten, die haar zusterwetenschap, de bacteriologie, heeft ontdekt.

Van deze feiten kon Villemain geen gebruik maken. Wanneer hij verdacht materiaal op cavia's of marmotten entte en het overgrootste deel dezer dieren ging aan tuberculose, die alleen pathologisch-anatomisch kon worden vastgesteld, te gronde, dan bleek hieruit reeds dat deze onderzoeker over onvoldoend inzicht in pathologische problemen beschikte om tuberculose van kanker, chronische etteringen en zooveel andere ziektegevallen te kunnen onderscheiden.

Hoeveel jaren heeft men niet gewerkt om het probleem der malaria tot oplossing te brengen? Het voornaamste werk op dit gebied is door Ross verricht; de kleine monographie, waarin hij de resultaten van zijn onderzoekingen in Voor-Indië heeft vastgelegd, wordt nog altijd tot de standaardwerken der medische literatuur gerekend. Deze monographie, oorspronkelijk in het Engelsch geschreven, is in verschillende talen overgezet. Zoo verscheen een Duitsche vertaling van de hand van Schilling.

Zeer juist zegt deze in de voorrede dat de vertaling niet alleen geschiedde om het Duitsche medische publiek uitvoerig omtrent de onderzoekingen van R o s s in te lichten, maar bovendien om eens te demonstreeren, hoe een geniaal, doch tevens nuchter verstand zichzelf problemen stelt en deze tot een oplossing brengt. Niemand minder dan P a s t e u r heeft eens gezegd, dat het vooral de *idées préconçues* zijn, die het wetenschappelijk-experimenteel onderzoek dienen te leiden. Zonder een goed *idée préconçue* is wetenschappelijk werk overbodig. Het zoeken naar bevestiging van vooropgezette denkbeelden mag echter nimmer worden geleid door wat P a s t e u r noemt een ontwrichting van den geest, die de feiten eenvoudig zoo ziet omdat zij w e n s c h t dat ze zoo zijn. Aan deze ontwrichting heeft P a s t e u r nooit geleden. Men herkent in al zijn werken de voornaamste eigenschap van het genie, n.l. deze, dat zijn vooropgezette denkbeelden werkelijk juist blijken te zijn. Doch tevens beschikte P a s t e u r over een zoo geweldige experimenteerkunst, dat hij zijn denkbeelden bijna steeds op onomstootelijke wijze als juist kon vaststellen.

Bij de tuberculose kunnen wij dus twee tijdperken, nl. dat van het klinisch en dat van het experimenteel onderzoek, streng van elkander scheiden. De grens van deze tijdperken wordt gevormd door de ontdekking van den tuberkelbacil. Wat voor de tuberculose geldt, geldt eveneens voor alle andere infectieziekten.

In het algemeen kunnen wij dus bij de klinische en de experimenteele onderzoekingen een vóór-bacteriologisch en een bacteriologisch tijdperk onderscheiden. Voor den medicus van tegenwoordig kan het zeer nuttig zijn het levenswerk te bestudeeren van die onderzoekers, die zonder eenige kennis van de moderne bacteriologie toch met groote zekerheid den weg hebben gevonden in den doolhof van feiten en problemen, waarin zij zich dagelijks door hun patiënten zagen geplaatst. Als men het levenswerk nagaat van B u d d en L i e b e r m e i s t e r en hun werk, dat uit den vóór-bacteriologischen tijd dateert, nog eens leest en herleest, krijgt men telkens den indruk, alsof een onderzoeker uit den modernen tijd aan het woord is. Ook de clinicus van den modernen tijd is dikwijls maar al te weinig in staat, van data van de vondsten van verschillende hulpwetenschappen zooals de bacteriologie gebruik te maken. Indien hij zich in den gedachtengang van

bovengenoemde onderzoekers leert indenken en niet uit gemakzucht telkens weer de hulp van andere wetenschappen inroept, zal hij zich beter kunnen opwerken tot de hoogte van den klinicus van den ouden stempel, die zich zonder deze hulpwetenschappen dagelijks moest redden.

Voor al op het gebied der epidemiologie heeft Budd geniaal werk verricht. Lieberman daarentegen heeft meer op het gebied der kliniek gewerkt. Wanneer men tegenwoordig twijfelt of men te doen heeft met een atypisch geval van febris typhoidea, dan wel met een normaal verloop, dan wordt dikwijls zoo spoedig mogelijk de hulp der bacteriologie en der serologie ingeroepen om uit te maken, of het ziektebeeld door typhus-bacillen, dan wel door een andere oorzaak is ontstaan. Juist de groote klinische onderzoekers uit den vóór-bacteriologischen tijd, waartoe Lieberman zonder twijfel behoorde, hebben vele gevallen tot het gebied der febris typhoidea gebracht, waartoe hun tijdgenooten niet in staat bleken.

Er is nog een ander feit, dat wij door nauwkeurige literatuurstudie gemakkelijk kunnen vaststellen. In het licht van den tegenwoordigen tijd bezien, verheft het genie zich bijna steeds huizenhoog boven zijn tijdgenooten, die niet in staat blijken, zijn gedachtengang te volgen en zich bijna steeds in de lijn van andere tijdgenooten bewegen, van wie eerst veel later blijkt, dat zij bij hun onderzoek in bijna alle opzichten een verkeerden weg hadden ingeslagen. Op zijn eenzamen bergtop, voor anderen onbereikbaar, moet het genie zijn voldoening vinden in de resultaten van zijn eigen werk, en slechts zelden in de waardeering van zijn tijdgenooten. Meer nog dan op ander gebied, vooral dat der exacte natuurwetenschap, is zulks het geval geweest met het terrein, waarop de historisch-medische onderzoekingen zich bewegen.

De strijd dien Budd in Engeland tegen zijn tijdgenooten heeft gevoerd, was voornamelijk gericht tegen zijn landgenoot Murchison en den Duitscher Pettenkofer. Steeds weer brachten zijn onderzoekingen hem tot het inzicht, dat de uitwerpselen van den typhuslijder zonder eenige uitzondering besmettelijk waren en dat het alleen deze uitwerpselen waren, welke (op een later te beschrijven wijze) gezonde menschen typhusziek konden maken. Murchison daarentegen beweerde dat de gevreesde faeces

van een typhuspatient niet besmettelijk waren en hij voerde voor deze stelling argumenten aan, welke op de meesten zijner tijdgenooten grooten indruk maakten. In den tijd van Budd beschikte Londen over z.g. koortshospitalen, waar voornamelijk lijders aan febris typhoidea of z.g. enteritische koortsen werden verpleegd, terwijl bovendien ook andere patienten werden opgenomen. In een statistiek van Murchison vindt men 1739 koortgevallen en bovendien 2123 gevallen van lijders aan andere ziekten dan febris typhoidea beschreven. Deze patienten werden door elkander in de ziekenzaal verpleegd. Zooals vroeger gebruikelijk was, waren tusschen de bedden nachtstoelen geplaatst, waarvan dikwijls zonder onderscheid door verschillende patienten gebruik werd gemaakt en die slechts éénmaal per dag werden geledigd. Maatregelen om de ontlasting te desinfecteeren werden niet genomen, en toch werden in deze zalen weinig gevallen van besmetting vastgesteld, terwijl ook het personeel zich in een voldoende graad van immuniteit bleek te verheugen. Het behoeft eigenlijk geen betoog, dat dit personeel dezelfde opvatting huldigde als hun kliniek leerde en dat men hun dus de gedachte had gesuggereerd, dat zij door faecesbesmetting niet typhusziek konden worden. Vrees voor besmetting behoefde bij hen dus niet te bestaan. Wij hebben hier te doen met een psychischen factor of met een groep van psychische factoren, waaraan vroeger veel meer aandacht werd gewijd dan in den modernen tijd, waarin allerlei preventieve en hygiënische maatregelen de factoren der praedispositie langzamerhand dreigen te verdringen.

Zooals wij later zullen zien, kan men dit feit eveneens gemakkelijk vaststellen, wanneer men een aantal academische proefschriften uit den vóór- en uit den na-bacteriologischen tijd met elkander vergelijkt. Ook ons land bezit in dit opzicht bruikbaar materiaal. Indien men met Murchison en zijn volgelingen weinig waarde hecht aan de directe besmettelijkheid der uitwerpselen van een typhuslijder, dan behoeft het niet te verwonderen dat de school van Pettenkofer, welke eveneens de directe besmettelijkheid van typhus-uitwerpselen ontkende, in dien tijd althans hoe langer hoe meer aanhang vond. Pettenkofer ging uit van de meening, dat typhusfaeces eerst dan besmettelijk worden, wanneer zij in den bodem bij een lagen stand van het grachtwater een soort

rijpingsproces doormaken. Reeds B u d d verklaarde dat deze opvatting berustte op een reeks beschouwingen, die meer fantastisch dan gegrond waren. Toch bewijst hij ons zonneklaar dat hij verschillende ziektebeelden kende, waarbij van directe besmettelijkheid weinig bleek en de infectieusiteit eerst optrad, nadat het agens eenigen tijd verblijf had gehouden in een ander milieu. Dit verblijf wordt bijv. bij verschillende wormziekten, zooals toen reeds bekend was, gevormd door de dieren, die als tusschenwaard optreden.

Doch ook een ander argument, dat P e t t e n k o f e r als bewijs voor zijn theorie aanhaalde, werd door B u d d op geniale wijze ontzenuwd. Met T h i e r s c h verrichtte P e t t e n k o f e r proeven op muizen, welke gevoederd werden met de verse uitwerpselen van lijders aan cholera. De dieren vertoonden geen ziekteverschijnselen. Eerst toen de uitwerpselen tot rotting waren overgegaan, werden de dieren ziek en stierven zij tengevolge van deze voeding. B u d d merkte omtrent deze onderzoekingen op, dat deze experimenten eerst dan bewijskracht zouden hebben, indien men met materiaal van stervende dieren, gezonde dieren zou hebben ziek gemaakt. Doch verder geeft hij blijk van een ruim inzicht in de gevoeligheid van den mensch en van verschillende diersoorten voor een bepaald infectieus agens. Waarom, zoo vraagt hij, moet de muis een grooter gevoeligheid bezitten voor het gif der cholera, dan de mensch? Er bestaan volgens hem sterke argumenten om te bewijzen, dat juist deze dieren voor het virus der cholera weinig gevoelig zijn.

In het jaar 1849 heerschte in Parijs een ernstige cholera-epidemie en vreeselijke hoeveelheden waterachtige ontlasting werden in de riolen uitgestort. Deze riolen waren, evenals thans, dicht met ratten bevolkt. Toch werd er in dien tijd geen toenemende sterfte onder de ratten vastgesteld, en ook bij de jaarlijksche z.g. „chasse aux rats” werd niet een grooter aantal doode dieren gevonden, dan in meer normale tijden. Daar de rat zoo sterk verwant is aan de muis, meent B u d d in dit opzicht de conclusie, welke P e t t e n k o f e r uit zijn proefnemingen trok, in twijfel te moeten trekken. Wij hebben, zooals B u d d zich uitdrukt, bij den typhus met iets dergelijks te doen als reeds in dien tijd van de pokken bekend was. Bij de toen in zwang zijnde variolatie werd slechts een zeer

geringe hoeveelheid van het virus ingebracht. Er ontstond dan wel een echte pokpuist, maar geen pokken. Deze ziekte ontstaat eerst, indien het virus gelegenheid krijgt zich in het geïnfecteerde organisme te ontwikkelen; doch daarvoor is niet een tusschenstadium met andere eigenschappen noodig. De nieuwe kiemen, zegt B u d d, zijn telgen hunner voorouders, die slechts door vermeerdering ontstaan en precies dezelfde eigenschappen hebben. Indien wij plotseling groote hoeveelheden papavers op een land tot ontwikkeling zien komen, dan is deze ontwikkeling volgens hem slechts afhankelijk van de vermenigvuldiging van enkele individuen met volkomen dezelfde eigenschappen als hun makkers. Dat er behalve deze vermeerdering nog iets anders noodig is, is voor hem volkomen uitgesloten en door geen enkel onderzoek van zijn tijdgenooten met zekerheid bevestigd.

Wat geldt voor het papaverzaad, geldt ook voor het koortszaad.

B u d d wist met groote zekerheid in de literatuur het kaf van het koren te scheiden en ontdekte tot zijn groote voldoening een publicatie van een Züricher collega: „Über die Ursache der Volkskrankheiten, insbesondere der Cholera von 1867", waarin, geheel onafhankelijk van hem, zijn inzicht t.a.v. het ziektebeeld bij cholera werd ontwikkeld.

Evenals zoovelen zijner tijdgenooten heeft ook B u d d zijn aandacht gewijd aan de beteekenis van de lucht als vervoermiddel voor besmettelijk materiaal. Alles wat hij op ander terrein kon verzamelen tot bevestiging van zijn inzicht, werd voor zijn onderzoek gebruikt. Zoo was het hem niet ontgaan, dat verschillende zoölogen uit zijn tijd reeds hadden vastgesteld, dat infusoriën zich sneller uiteen voelden bij aanneming van zuurstof. In deze zuurstof ziet hij den grooten versneller van vele vitale krachten.

B u d d acht het allerminst uitgesloten dat kleine druppeltjes, in de lucht verspreid, de ziekte van het eene individu op het andere kunnen overbrengen. Zijn klinische onderzoekingen brachten hem echter tot het inzicht, dat in de groote meerderheid der gevallen andere factoren de hoofdrol spelen.

De begrippen ferment en enzym werden in dien tijd veelal door elkaar gehaald. Thans verstaan wij onder fermenten doode stoffen en onder enzymen levende eencelligen, welke de eerste kunnen produceeren. In den ouden tijd echter dacht men zich de fermentatie

steeds afhankelijk van een vermeerdering der wezentjes, welke dit proces veroorzaakten, doch op deze diertjes komt het niet aan. Van belang is de klassieke uitspraak van B u d d dat fermentatie, opgevat in den zin van vermeerdering, aan het infectieuze agens geen nieuwe eigenschappen verleent. In dit opzicht nam hij dus scherp stelling tegen de school van P e t t e n k o f e r. Doch ook op klinische gronden, zegt B u d d, moet ik aannemen dat de specifieke giften, evenals bij de pokken, in het levende organisme worden gefermenteerd, dat wil dus zeggen dat het zich vermeerderd.

Scherp stelde B u d d zich andere vragen van epidemiologischen aard. Typhus, zegt hij, is een besmettelijke koorts, die door een dierwerking, dus door een welomschreven gif wordt teweeggebracht.

Een vraag van groote beteekenis is verder: hoe lang houdt dit gif na het verlaten van het lichaam zijn besmettend vermogen? Niet de wetenschappelijke laboratorium-onderzoeker, maar de scherpzinnige klinikus heeft dit vraagstuk tot oplossing gebracht.

B u d d kende een werkmanshuisje, dat men twee jaren leeg liet staan, omdat bijna elke nieuwe bewoner er typhus opliep. Na dien tijd werd het opnieuw verhuurd en nauwelijks waren er drie weken verstreken, of enkele der nieuwe bewoners werden door dezelfde koortsziekte aangetast. Het huisje stond op een geïsoleerde plaats en in de nabijheid ervan kwam typhus niet voor.

Doch ook in het levend organisme, zegt B u d d, kan het virus langen tijd verblijf houden zonder af te sterven en ook zonder den drager ziek te maken.

In een dorpje in Devonshire heerschte een zware typhus-epidemie. De bevolking van één boerderij werd in hevige mate aangetast en 7 van de bewoners kregen typhus; alleen de vrouw van den boer bleef koortsvrij. Eerst 15 maanden later, toen de ziekte uit dit dorpje, Lapford geheeten, geweken was, werd de vrouw ziek en zij bracht er nauwelijks het leven af. Sinds de vorige uitbarsting had zij de plaats geen dag verlaten. Ook T r o u s s e a u heeft dergelijke gevallen beschreven. Het is dus van het grootste belang, zegt B u d d, na te gaan, onder welke vermomming het z.g. slapende gif zich zoo geruimen tijd kan verschuilen. Het is ook weer B u d d geweest, die bij de verspreiding van typhus zoo'n groote rol aan het drinkwater heeft toegeschreven.

Met J e n n e r, die eveneens zoo'n scherpe aandacht had voor alles wat zich in zijn omgeving aan hem voordeed, deelde B u d d deze eigenschap.

Op zekeren dag zag hij in een weide een boer zijn koeien melken. Toen twee kannen gedeeltelijk gevuld waren, begaf de boer zich tot grooten schrik van B u d d naar de sloot, vermengde de melk gedeeltelijk met water en bracht ze daarop naar huis. Reeds spoedig had B u d d vastgesteld dat eenige honderden meters verder al het afval van een ziekenhuis in dat water werd uitgestort. Deze waarneming is het uitgangspunt geworden voor een studie over de beteekenis van het water voor de verspreiding van febris typhoidea.

Doch ook aan besmette handen, besmet linnengoed, beddegoed en kleeren heeft B u d d zijn aandacht gewijd. Zijn gegevens verzamelde hij ook hier voornamelijk op klinisch gebied.

In de omgeving van Berkeley trad een typhus-epidemie op in een predikantsgezin; verschillende leden ervan kregen de ziekte. In een gehucht twee mijlen verder woonde een jonge vrouw, die het linnengoed dezer familie waschte. In dat gehucht zelve kwam de ziekte niet voor. Na verloop van enkele weken werd zij typhusziek en besmette twee harer zusters, die met haar onder hetzelfde dak woonden.

Verder gebruikte B u d d als argument een courantenartikel, dat hem eenige jaren tevoren was opgevallen en waarin vermeld stond dat het buitengemeen moeilijk was, waschvrouwen te krijgen voor het London-fever-hospital, omdat die vrouwen er zeker van konden zijn dat zij vroeg of laat typhus kregen. Ook beroept hij zich herhaaldelijk op onderzoekingen van een zijner uitnemende tijdgenooten, Dr. C l a r k, die had vastgesteld dat de kwaadaardige koortsgevallen, die hij in Newcastle zoo dikwijls had waargenomen, vooral in de gezinnen van pandhuishouders optraden.

Nog een frappant geval, uit het jaar 1867 dateerend, zij hier vermeld. Twee jonge dames, die in villa's woonden welke twee mijlen van elkaar verwijderd lagen, werden op een bal genoodigd. Zij moesten nieuwe kleeren hebben en de maat werd genomen door een kleermaker, die voor dat doel van het eene huis naar het andere liep. Na verloop van 14 dagen kregen beide dames febris typhoidea. Bij onderzoek bleek dat de kleermaker een ziek

kind had, dat sedert eenige weken koorts had en dat ook zijn vrouw aan heftige diarrhee leed. Budd werd hier in consult geroepen en kon dus de feiten nauwkeurig controleren.

Naarmate de woningtoestanden en de overige hygiënische omstandigheden bij de minder gegoede bevolking van een land verbeteren, kan men minder van een morbus pauperus spreken. Ten tijde van Budd was zulks nog zeker niet het geval. De woningtoestanden en het tekort aan hygiëne in het algemeen bevorderden het ontstaan van infectieziekten, en daarbij speelde het nauwe contact tusschen verschillende personen, welke te zamen een kleine ruimte bewoonden, een groote rol. Juist in dergelijke omgevingen is de contact-infectie van handen, kleeven, beddegoed enz. belangrijk. En toch werken de bedoelde toestanden in veel geringere mate het ontstaan van ernstige epidemieën in de hand, dan levensmiddelen en kleeven. De verspreidingsgevallen van typhus hebben Budd in deze veel geleerd.

Wij zagen reeds dat hij zich de vraag voorlegde, hoe lang het typhusvirus zijn vitaliteit en zijn besmettelijkheid kan behouden, zonder aanleiding te geven tot het optreden der ziekte. Budd sprak steeds van een slapend virus. Wanneer men gevallen van typhus ziet optreden zonder dat eenig contact heeft plaats gehad en zonder dat de ziekte is overgebracht door levensmiddelen uit een besmet milieu, spreekt het wel vanzelf dat men te doen heeft met een bacillendrager, bij wien het virus een grooten graad van virulentie heeft verkregen, of bij wien verschillende omstandigheden hebben samengewerkt om de gevoeligheid van een bepaald individu te verhoogen.

Merkwaardig is dat men in de literatuur van den vóór-bacteriologischen tijd aan deze omstandigheden meer aandacht wijdde, dan thans het geval is. Zelfs in dissertaties van een halve eeuw geleden heb ik af en toe gevonden, dat men het meer vóórkomen van typhus op jongeren leeftijd niet slechts in verband bracht met de inwerking van physische schadelijke prikkels, maar vooral ook toeschreef aan een psychisch trauma.

Zeer treffend beschrijft Budd verder zijn opvatting van de beteekenis van melk en drinkwater voor het ontstaan van typhus.

Verschillende epidemieën, bijv. in Richond, Clyton, Cobridge en Wales, zijn door hem uitvoerig bestudeerd en telkens kon hij

aantoonen, dat geïnfecteerd drinkwater direct of indirect de oorzaak was van de verspreiding der ziekte.

In de Bristol-Times van het jaar 1855 verscheen onder het opschrift „De Melkhandel” een artikel, waarin nadruk gelegd werd op de slechte hygiënische toestanden ten plattelande. De menschen, zoo heet het in dat artikel, die het ongeluk hebben in steden te wonen, zijn afhankelijk van hun medemenschen van de laagste klasse, d.w.z. van de zeer slecht gesitueerden ten plattelande. Indien eenmaal een typhus-epidemie het hoofd opsteekt vanwege het drinkwater of vanwege melk, welke bewaard werd in vaten, die met geïnfecteerd drinkwater zijn omgespoeld, dan speelt de virulentie van den typhusbacil ongetwijfeld een groote rol.

Zoo heeft B u d d verscheiden zeer kwaadaardige epidemieën beschreven in dorpen, waar misschien geen huis voor de ziekte gespaard bleef.

Nog aan een enkel feit zou ik hier aandacht willen wijden. B u d d beschrijft enkele epidemieën, die ongeveer analoog waren aan de beruchte cholera-epidemie, welke indertijd Hamburg teisterde, maar waar Altona vrij van bleef. In Hamburg was het drinkwater geïnfecteerd, in Altona bleef het onbesmet. De inwoners van Altona bleven voor het overgrootste deel gespaard, niet-tegenstaande in het vlakbij gelegen Hamburg duizenden stierven. Zoowel deze waarneming bij de cholera als de onderzoeken van B u d d bewijzen, dat geïnfecteerde levensmiddelen, maar vooral geïnfecteerd drinkwater een veel grootere rol spelen bij het optreden van epidemieën, dan zulks met het directe contact het geval is.

Wij kunnen ons nu nog de vraag voorleggen, waarom juist het drinkwater zoo bij uitstek gevaarlijk is. Daarvoor is eenige kennis van de experimenteele physiologie noodig. Algemeen mag bekend worden verondersteld, dat talrijke proeven hebben bewezen dat een normaal functioneerende maag een sterke barrière vormt tegen het binnendringen van kiemen in het darmkanaal. Zoowel de cholera als de typhus abdominalis zijn darmziekten en men mag wel met zekerheid aannemen, dat hun virulentie wordt verminderd, wanneer ze eenigen tijd aan de werking der fermenteerende maag worden blootgesteld. Maar op dezen tijd komt het dan ook aan. Het zijn vooral de onderzoeken van P a w l o v en zijn Rus-

sische medewerkers geweest, welke ons hebben geleerd dat ons voedsel geruimen tijd in de maag verblijft, alvorens het met kleine scheutjes naar den darm wordt afgevoerd. Er moet echter een uitzondering worden gemaakt voor het drinkwater. P a w l o v maakte bij honden een duodenaal fistel en gaf daarna aan de dorstige dieren water te drinken. Nauwelijks bevond zich een zekere hoeveelheid water in de maag, of men zag dat met iederen opgenomen slok een gelijke hoeveelheid door de duodenaal fistel werd ontledigd. Dit geldt niet alleen voor de gevulde, maar ook voor de ledige maag.

Bevat dus het drinkwater typhusbacillen of andere infectieuze kiemen, dan vervalt de beschuttende functie van de maag maar al te dikwijls en is men aangewezen op het wel sterk fermenteerende, maar tevens alcalische darmsap. Door deze factoren worden echter pathogene kiemen veel minder beïnvloed.

Toch heeft het darmkanaal voor typhus een voordeel; dat is zijn lengte. De desinfecteerende factoren hebben van de piloris tot aan de klep van B a u h i n gelegenheid om op de kiemen in te werken. Bij cholera, een ziekte van duodenum en jejunum, is zulks niet het geval. Hierin vindt men een plausibele verklaring voor het feit dat geïnficeerd drinkwater ten tijde van cholera een veel grooter aantal personen ziek maakt, dan bij typhus het geval is.

Wie het werk van B u d d nauwkeurig bestudeert, komt tot het inzicht dat hij ook reeds eenig besef van deze feiten moet hebben gehad.

Thans dienen wij nog enkele feiten betreffende het klinisch onderzoek uit den vóór-bacteriologischen tijd onder het oog te zien.

Zooals wij reeds hebben vermeld, hebben verschillende studenten in de medicijnen bij hun promoties den typhus abdominalis als onderwerp gekozen en zooals vanzelf spreekt, waren zij bij hun beschouwingen aangewezen op feiten van epidemiologischen en klinischen aard. Inzicht in de bacteriologie en de serologie bestond immers niet.

In verscheidene dezer dissertaties vindt men in het samenvattend overzicht, of in de eerste stellingen, meer dan eens de meening verdedigd, dat illeo-typhus zich onder veel meer vormen kan voordoen, dan tot dien tijd toe wel algemeen bekend was.

Zeer merkwaardig echter is dat men voor de verdediging dezer stelling steeds weer het werk aanhaalde van enkele klinische onderzoekers. Het zijn de onderzoekingen van Griesinger en Jurgens, maar vooral die van Liebermeister geweest, welke het materiaal hebben geleverd.

In 1857 verscheen Virchow's „*Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie*“, waarin Griesinger op buitengemeen rake wijze vebricula, dat zijn lichte gevallen van typhus, beschrijft. Deze gevallen zou men tegenwoordig bestempelen met den naam van abortief typhus. Griesinger verdedigde reeds de opvatting dat deze gevallen afhankelijk waren van snel optredende overgevoeligheid voor de ziekte; wij zouden tegenwoordig spreken van een snel optredende immuniteit. Deze gevallen van abortief typhus komen herhaaldelijk voor, doch bij het begin van de ziekte kan men ze niet voorspellen en kan men geheel den indruk krijgen, dat een zwaar ziekteverloop zal volgen. Doch juist wanneer de koorts haar hoogtepunt heeft bereikt, wendt zich het proces plotseling ten goede. De temperatuur bereikt, al stijgende, in 4 tot 6 dagen haar hoogtepunt. De patienten lijden aan hoofdpijn, gestoorden slaap, soms aan diarrhee en hebben gebrek aan eetlust. De typhusstomp waarop Griesinger steeds de aandacht vestigde, is dikwijls aanwezig, evenals miltzwelling en bronchitis; ook roseolen kunnen reeds na den zesden dag worden gevonden. Plotseling daalt de temperatuur en binnen enkele dagen zijn de patienten hersteld.

Dat bij energieke personen, die de misère gemakkelijk eenige dagen kunnen dragen, van een typhus ambulatorius kan worden gesproken, behoeft geen betoog.

Een enkele maal vond ik in de oude literatuur de opmerking dat juist deze personen, door hun groote energie, gevaar opleveren voor hun medemenschen met minder weerstandsvermogen. Zij blijven rondloopen en vertellen dikwijls aan niemand, dat zij zich niet volmaakt gezond voelen en worden zodoende tot een voortdurende bron van besmetting. Bij een ernstige typhus-epidemie kan het dan ook gewenscht zijn, het energieke gedeelte der bevolking te doordringen van de noodzakelijkheid dat men zich bij het vóórkomen van verschijnselen, die op typhus kunnen wijzen, niet aan een medisch onderzoek mag onttrekken. Ook Jurgens zegt in Volk-

man n's „*Sammlung Klinischer Vorträge innere Medizin*": „Het lichte en lichtste geval bij acute infectieziekte, maar vooral van de febris typhoidea zijn veel minder tot het bewustzijn van den arts doorgedrongen dan zij het verdienen." Jurgens was in de gelegenheid om in 1865—1868 een groot aantal gevallen van typhus abdominalis in kiem na te gaan. Het grootste deel dezer gevallen verliep als een abortief typhus, waarbij in sommige gevallen de temperatuur zóó snel steeg en zóó duidelijk koude rillingen optraden, dat men af en toe aan een pneumonie zou denken. Soms was reeds na 24 uur een temperatuur van 40° bereikt. Miltzwollen, bronchitis en enkele malen roseolen wezen in de richting van typhus. Diarrhee kwam in de meeste gevallen niet voor; evenmin traden darmperforatie en darmbloeding als complicatie op. Ook Jurgens wijst er op, dat een epidemie het karakter van een abortief typhus kan vertoonen. Men moet hier wel denken aan factoren, welke van het virus zelf afhankelijk zijn.

Toch spreken enkele oude onderzoekers reeds, zij het ook vaag, als hun meening uit, dat deze epidemieën meer zouden voorkomen in een streek, waar de bevolking vaak aan het gif van den typhus is blootgesteld en dus een zekeren graad van immuniteit heeft verkregen. Reeds bij de pokken heeft men geleerd dat de echte variola bij de geïnculeerden, dat zijn de immuniseerenden, een veel lichter verloop heeft, dan bij niet voor-behandelde personen.

Buitengewoon helder drukt Liebermeister zich uit in zijn monographie, welke in het Handboek voor de Speciale Pathologie en Therapie van Ziemssen te vinden is. Lichte gevallen en gevallen met een abnormaal verloop, zoo zegt hij, zijn à priori te verwachten bij een ziekte, welke door een, zij het dan ook nog onbekende, infectieuze kiem wordt veroorzaakt. Bij dat verloop hangt alles af van de quantiteit en de qualiteit, dat wil tegenwoordig zeggen van de virulentie van het vergif en van het weerstandbiedend vermogen van het individu.

Naast de gewone vormen van typhus abdominalis onderscheidt Liebermeister gevallen van typhus-levis, licht verloopende gevallen, waarbij de temperatuur rectaal de 40° C. zelden overschrijdt en de algemeene symptomen een geringe intensiteit bereiken, doch waarbij het verloop even lang duurt als bij de gewone gevallen van febris typhoidea.

Ook Liebermeister kent de abortieve vormen van typhus, welke hij streng van typhus-levis onderscheidt, omdat men in het begin juist door den ernst der symptomen het abortieve verloop niet kan voorspellen. Ook hij legt er nadruk op, dat juist plaatselijke omstandigheden, waarbij dus immuniseerende factoren een groote rol kunnen hebben gespeeld, dikwijls het verloop van een typhus-epidemie bepalen. Het verloop van typhus-levis kan zoo licht zijn dat men bij personen, die aan een andere afwijking plotseling te gronde gingen, ten tijde van typhus typheuse darmzweren heeft gevonden, zonder dat zich ook maar een enkel verschijnsel van de ziekte had vertoond.

Wie zijn licht opsteekt bij Budd, Liebermeister, Griesinger en Jenner, moet wel tot het inzicht komen dat aan deze onderzoekers bijna alles bekend was, wat wij tegenwoordig, gesteund door het bacteriologisch en serologisch onderzoek van de ziekte weten.

II

DE NEDERLANDSCHE PROEFSCHRIFTEN

Voor wie de vorming en het ontstaan der tegenwoordige inzichten over den typhus in Nederland willen nagaan, vormen de proefschriften, die in den loop der tijden zijn verschenen, een goede handleiding. Daar die dissertaties meestal bewerkt zijn onder leiding van een hoogleeraar, kan men er zeker van zijn, dat de inzichten van het betrokken tijdperk daarin zijn weergegeven.

Het proefschrift van L. E. v a n G e n k: „*Bijdrage tot de kennis van de typhus abdominalis*”, promotor Prof. S u r i n g a r, verschenen in 1857 te Leiden, geeft, al naar de hoofdvverschijnselen, een verdeling in typhus abdominalis, pneumotyphus, typhus cerebialis en typhus exanthematicus. Hoewel het publiek toen nog sprak van zenuwkoorts, wijst hij er op dat het wezen der ziekte bestaat in een primaire bloedontmenging, waarbij hij diverse eigenschappen van septisch bloed opnoemt; het vertoont n.l. geen echte spekhuiden, geeft een weeken bloedkoek en is soms bijna niet stolbaar. Aanvankelijk is het bloed taai, kleverig, donker gekleurd en bezit veel eiwit en vezelstof. Later, na „afzetting van het typhus exsudaat”, wordt het arm aan vaste bestanddeelen en is er anaemie en hydraemie. Het bloed is dus abnormaal en de zenuwverschijnselen moeten als secundair beschouwen, door een voeding met ziekelijk bloed. Evenzoo is de hoofdpijn secundair. Als oorzaak van typhus noemt hij: luchtbederf door groote ophooping van menschen, bovenmenschenlijke inspanning van den geest, zich afsloven door lichaamswerkzaamheden. Bij voorkeur tast de ziekte jeugdige personen aan, vooral onder de minder verzorgden. Verder zegt hij dat een gedrukte gemoedstoestand en zorgen dikwijls de aanleiding vormen

tot (niet de oorzaak zijn van) het ontstaan der ziekte, terwijl ook de vrees om door de ziekte te worden aangetast, dikwijls aanleiding geeft tot haar ontstaan, zooals hij dit aanneemt voor alle epidemische ziekten.

Het proefschrift van Bruining Stephan: „*Bijdrage tot de kennis van den typhus*”, in 1857 te Leiden verschenen, promotor Prof. Suringar, wijst er op, evenals dat van Van Genk, dat de pathologisch-anatomische studie van Petit en Serres, Rokintansky en Engel, ondanks een localisatie der ziekteverschijnselen in den darm en mesenterium, toch te moeten aannemen, dat de typhus is een bloedziekte, bij welk ziekteproces de veranderde bloedmenging, teweeggebracht door een in het bloed opgenomen smetstof, symptomen van zenuwlijden veroorzaakt, die aangemerkt moeten worden als de uitdrukking van de eigenaardige reactie van het cerebrum, of de gemodificeerde werkzaamheid daarvan. Bovendien worden door het typheuse proces plaatselijke hyperaemie, infiltratie, ulceratie en andere weefselveranderingen als localisatieverschijnselen opgewekt. Onder de aetiologische momenten noemt Bruining Stephan den miasmatischen en contagieusen oorsprong, daarbij vooral het laatste bevestigend met zijn waargenomen gevallen, en als medewerkende oorzaak beschouwend: woonplaats, maatschappelijke toestand en constitutie.

Het proefschrift van S. J. van Royen, promotor Prof. Halbertsma te Leiden (1858): „*Over een diagnostiek van gelen typhus*”, geeft een volledige klinische beschrijving van de ziekte, die wij kennen onder den naam „Weilsche ziekte”, waarbij hij op grond van den typheusen toestand in het latere ziektestadium haar den naam febris typhoidea biliosa geeft, hoewel hijzelf erkent dat onder den naam febris typhoidea gewoonlijk de illeotyphus wordt verstaan, waarmede deze ziekte juist niet veel overeenkomst biedt.

Het proefschrift van H. Simons: „*De typhus-epidemie te Maassluis*” (1866), promotor Prof. Krieger te Leiden, geeft een verslag van den typhus in Maassluis in 1864 en 1865, waarbij gewezen wordt op de slechte woningtoestanden, op de armoede en op de stinkslooten zonder afvoer van vuil, enz.. In zeer veel gevallen kon de schrijver een contagieusen oorsprong aantoonen en opsporen, waar de patienten met andere ziekten in contact ge-

weest waren, voor bezoeken of verpleging. Hij onderscheidt een abortiveerenden vorm van typhus, die kort verloopt, den typhus abdominalis en den typhus exanthematicus. De abortiveerende vorm lijkt op den typhus abdominalis of exanthematicus, wordt tegelijkertijd, of onder dezelfde omstandigheden waargenomen als deze en gaat soms, hoewel zelden, nog na den 9den dag in een van beide over. De prodromi zijn nagenoeg dezelfde als die van gewonen typhus, doch in het verdere verloop kenmerkt hij zich door meer goedaardigheid en een spoediger en sneller intredende beterschap, zoomede door het vaak wegblijven van vele, aan typhus eigen, verschijnselen. S i m o n s wijst er op dat het soms moeilijk is om uit te maken, of men met typhus exanthematicus of met typhus abdominalis te doen heeft, daar het slechts op een plus of minus aankomt en er zich stellig overgangsvormen tusschen beide voordoen, wat tevens bewijst hoe verkeerd het is, een scherpe ontologische grens tusschen beide ziektevormen te trekken, mischien even verkeerd als om den typhus exanthematicus als een ondersoort, ja, als een lichter vorm van den typhus abdominalis te beschouwen. Over de oorzaken zegt hij het volgende:

Het is een door de ondervinding vastgestelde waarheid, dat tot het doen ontstaan van een epidemie bepaalde miasmatische invloeden werkzaam moeten zijn, d.i. er bestaat op sommige tijden een eigenaardige stof miasma (wier wezen en oorsprong tot dusver geheel onbekend zijn), die zich over een bepaalde, kleinere of grootere landstreek of plaats uitbreidt en aanleiding geeft tot het ontstaan eener epidemie, d.w.z. dat gedurende eenigen tijd een grooter of geringer aantal menschen door een, dikwijls ook nog door besmetting van het eene individu op het andere overgaande, ziekte worden aangetast (typhus, mazelen, pokken, enz.). Even waar is dat er vele invloeden zijn, die het ontstaan eener zoodanige epidemie begunstigen of aan een reeds bestaande een kwaadaardiger karakter kunnen geven, haar kunnen onderhouden, ja zelfs een epidemie in een endemische ziekte kunnen veranderen. Tot die schadelijke invloeden moeten, wat den typhus betreft, vooral gerekend worden: door de uitwasemingen van rottende, dierlijke zelfstandigheden bedorven atmosfeer, slechte woningen, slechte voeding, onreinheid, groote ophooping van menschen in een enge ruimte.

In het proefschrift van W. K. M. van Leeuwen van Duivenboden: „*Verhandeling van den Illeotyphus*” (1866) worden uit een aetiologisch oogpunt, in navolging van Jenner, Murchison en Griesinger, verschillende ziekteprocessen, gemeenschappelijk begrepen onder den collectieven naam typhus, van elkander gescheiden en beschouwd als veroorzaakt door verschillende smetstoffen. Daarna gaat de schrijver over tot de afzonderlijke behandeling van één dier hoofdvormen, n.l. den ileo-typhus. Hij beschouwt den typhus exanthematicus als niet identiek met typhus abdominalis en wijst op het meer contagieuze van den eerste, terwijl de abdominaal-typhus reeds sedert langen tijd typhus sporadieus genoemd werd. In aetiologisch opzicht verdedigt hij de theorie van Pettenkofer en Buhl, en verkondigt dat de besmettelijkheid van illeotyphus z.i. met recht kan worden betwijfeld. Aangaande de omstandigheden, welke aanleiding geven tot het ontstaan der smetstof en de uitwerking hiervan kunnen bevorderen, is onze kennis ruimer. Als begunstigende momenten zijn algemeen bekend: ophooping van menschen, vooral zieke menschen, in kleine ruimten, onzindelijkheid, slechte luchtverversching, ongezond voedsel (vooral bedorven vleeschspijzen) en slecht drinkwater. In het bijzonder kunnen in den bodem, in de atmosfeer en in de ingesta de voor de infectie gunstige voorwaarden gelegen zijn. De schrijver houdt ook de bloedverandering voor primair.

In het proefschrift van C. J. de Bruyn Kops: „*Eenige gevallen van typhus abdominalis*”, promotor Prof. Rosenstein, 1882, vestigt de schrijver vooral de aandacht op de lichtere gevallen van typhus abdominalis, waarvan hij met Griesinger zegt, dat zij zich voordoen alsof er een zware typhus zal volgen. Juist wanneer deze zijn hoogtepunt bereiken zal, wendt het proces zich plotseling ten goede. Schrijver zegt dat op plaatsen waar typhus abdominalis heerscht, alle mogelijke graden van infectie kunnen voorkomen, waarbij de lichtste in enkele gevallen wel, in andere niet van een niet-specifieke gastritis of enteritis te scheiden zijn. Het geringe sterftepercentage in de laatste jaren schrijve men echter niet uitsluitend toe aan den vooruitgang der therapie, doch ook hieraan, dat men vroeger vele lichte typhusgevallen niet meetelde. De typhus ambulatorius is volgens schrijver en volgens Jurgens niets anders dan een door herhaalde diëtfouten ver-

lengde typhus levissimus. Vooral door de wisselende verschijnselen bij de lichtere gevallen komt de schrijver tot de stelling, dat de ileotyphus-infectie zich onder veel meer vermommingsen voordoet, dan bekend is. Hier wordt dus van infectie gesproken, maar de bacil wordt nog niet genoemd. Het meest komt ileotyphus voor op den leeftijd tusschen 15 en 30 jaar, en dit meent schrijver te moeten toeschrijven aan ~, althans meent hij dat het pleit voor een prae-dispositie, die psychische en physische overspanning zou geven.

In het proefschrift van A. de Niet: „*Typhus abdominalis en typhus exanthematicus*”, promotor Prof. Rosen stein, 1886, vindt men voor beide ziekten tabellen over het vóórkomen dezer ziekten in het Binnengasthuis te Amsterdam, volgens leeftijd, geslacht, jaargetijde, morbiditeit en mortaliteit, van 1879—1885. Bij typhus abdominalis vindt schrijver voor 't geslacht geen verschillen. De leeftijd van 10—30 jaar geeft een prae-dispositie. De sterfte onder patiënten beneden 40 jaar is voor alle leeftijden ongeveer gelijk (ca. 10 %). Onder patiënten van 40—50 jaar is zij gunstig, nl. 5 %, en boven de 50 jaar bedraagt zij 20 %. De patiënten kwamen uit alle deelen der stad. De typhus-frequentie is het grootst in September, hetgeen andere statistieken bevestigt. De mortaliteit ten opzichte der morbiditeit was volgens schrijver het hoogst in Maart, het laagst in Augustus. Den typhus exanthematicus beschouwt hij als een geheel andere ziekte. De wijze van overbrenging van het gift is geheel anders dan bij illeotyphus, hetgeen hij als bekend veronderstelt. Bij typhus exanthematicus is de bron van infectie meestal aantoonbaar (contagieus); daarin komt hij meer overeen met de groep der acute exanthemen. De aangetaste personen waren voor het meerendeel afkomstig uit vrij groote gezinnen, bijna alle uit den kleinen burgerstand, terwijl bij vele patiënten stond aange-teekend: pediculosis. Schrijver beschouwt den typhus exanthematicus als een der meest contagieuse ziekten, waarbij geheele gezinnen tegelijk besmet of ziek worden. Maar stelt men daartegenover dat bij het betrekkelijk groot aantal lijdens, in het Binnengasthuis opgenomen gedurende al die jaren, slechts één verpleegster en twee mannelijke bedienden door de ziekte werden aangetast, dan behoeft het geen betoog dat reinheid en in 't algemeen goede hygiënische maatregelen de overbrenging

der besmetting van typhus exanthematicus tot een minimum beperken, hetgeen trouwens bekend is. Bij typhus exanthematicus is de mortaliteit veel hooger dan bij typhus abdominalis; zij kan stijgen tot boven 20 % bij patiënten boven de 40 jaar. en bij patiënten boven de 50 jaar tot 75 %.

Het proefschrift van M. N i e m e i j e r: „*Statistische en klinische mededeelingen over de febris typhoidea*”, promotor Prof. P. K. P e l, 1886, over den typhus in het Binnengasthuis te Amsterdam in de jaren 1876—1885, is een verhandeling, die ongeveer overeenkomt met die van A. d e N i e t. Bij beiden vinden we voor 't eerst regelmatige temperatuursopnamen vermeld. De mortaliteit varieerde van 0—20 %. Ook N i e m e i j e r vindt het maximum steeds in September en geeft als verklaring de theorie van L i e b e r m e i s t e r: „Die allgemeine Deutung dieser Curven ist sehr naheliegend. Die Curve der Typhusfrequenz entspricht der Curve der mittleren Temperatur, nur mit dem Unterschiede, das die einzelnen Phasen der Typhuscurve denen der Temperaturcurve immer um einige Monate nachfolgen. Das Minimum der Temperatur fällt auf den Januar, das Minimum des Typhus 1 bis 3 Monate später auf Februar bis April; das Maximum der Temperatur fällt auf den Juli, das Maximum des Typhus 2 bis 3 Monate später auf September und October. Es wird demnach augenscheinlich die Entwicklung und Verbreitung des Abdominaltyphusgiftes gefördert durch die hohe Sommertemperatur und gehemmt durch die niedrige Wintertemperatur. Die 2 bis 3 Monate, um welchen die Typhus-frequenz der Temperatur nachfolgt, entsprechen der Zeit, welche erforderlich ist für das Eindringen der Temperaturveränderung bis zu den Entwicklungsstätten des Typhusgiftes, ferner für die Entwicklung des Giftes ausserhalb dem Organismus, ferner für die Incubation und endlich für den Anfang der Krankheit, bis der Kranke sich zur Aufnahme ins Spital meldet.” Mag men dit aannemen, dan zijn daarmede tevens de kleine verschillen verklaard, die de jaren en steden in dit opzicht vertoonen. Immers, de temperatuurs-maxima en -minima vallen niet in ieder jaar en niet in alle steden in dezelfde maand, en een verschuiving hiervan zal nu ook een verschuiving van de toppen der lijn, die de frequentie van febris typhoidea aangeeft, ten gevolge hebben.

In het proefschrift van C. M. V e e n e b o s: „*Iets over de ver-*

houding van typhus te Leiden in de laatste jaren", Leiden 1880, wordt een huisepidemie in Den Haag beschreven met 14 typhuspatiënten, die putwater hadden gedronken, terwijl het welwater in den put op en neer ging met den stand van het grondwater. Het was dus eigenlijk niet een welput, maar een zinkput. Het water van dezen put werd verontreinigd door de rioleering, die niet volkomen dicht was. Van het eerste ziektegeval kwamen de dejecta zonder desinfectie in de rioleering terecht, wat de oorzaak werd van de andere gevallen. Schrijver haalt verder uit de literatuur gevallen aan van typhus, veroorzaakt door slecht putwater of melkinfectie uit typhus-centra, doordat het water waarmee de melkkannen werden gewasschen, besmet was, of zich althans een typhuspatiënt in het centrum bevond. Op grond van deze feiten stelde hij een onderzoek in naar het drinkwater in Leiden omstreeks 1877, in welk jaar de Leidsche drinkwaterleiding in gebruik genomen werd. Vóór dien tijd gebruikte men aldaar put- en regenwater, welk water bij onderzoek voor de meeste putten slecht of zeer slecht was. Na 1877 was de waterleiding geheel gereed en de sterfte aan typhus verminderde. In 1853—1869 stierven 805 personen of 84 per jaar aan typhus; van 1873—1883 stierven er 62 aan typhus of 6 per jaar, dus $\frac{1}{9}$ van het vroegere aantal. Op grond hiervan concludeert schrijver dat in Leiden het typhusgift zich voornamelijk door middel van slecht drinkwater verspreidde. Bij vergelijking met andere Zuid-Hollandsche steden blijkt, dat deze een vermindering van $\frac{1}{4}$ tot $\frac{3}{4}$ van het aantal sterfgevallen aan typhus in de overeenkomstige perioden te zien geven. In Leiden moest er dus nog een andere dan de algemeene, óók in andere steden werkende oorzaak van de vermindering der typhus-sterfte te vinden zijn, en deze oorzaak is, volgens schrijver, zooal niet zeker, dan toch zeer waarschijnlijk gelegen in de verbetering van het drinkwater dezer stad.

Het proefschrift van H. C. Berends: „*Bijdrage tot de klinische en bacteriologische diagnose van de typhus*”, promotor Prof. E y k m a n, Utrecht 1900, is een studie over den typhus-bacil op verschillende voedingsbodems, en vergelijkt dezen met coli- en typhusforme bacillen. Ook beschrijft de auteur drie soorten kolonies, die op bepaalde gelatine-voedingsbodems ontstaan bij den typhusbacil.

In het proefschrift van I. H. J. Vos: „*De Melkvoorziening van Amsterdam*”, promotor Prof. Saltet, Amsterdam 1918, vindt men, na een beschrijving van de moeilijkheden op het platteland bij het typhusonderzoek van bacillendragers, uitvoerig het verloop van een typhus-epidemie te Vlaardingen onder 18 personen, waarbij de verbreiding uitsluitend geschiedde door contact. De bacillendrager werd door Vos opgespoord. Verder beschrijft hij een melkepidemie met paratyphus B te Maassluis met 38 ziektegevallen, en een kleine epidemie te Oostzaan, welke deels door contact, deels door besmette melk werd verbreid. Schrijver wijst in dit proefschrift, wat den typhus betreft, op de vele abortief en atypische gevallen. En verder schrijft hij: „Een, ook uit wetenschappelijk oogpunt, belangwekkende vraag is, op welke wijze de melk wordt besmet met typhusbacillen. In het „*Handbuch der Hygiene*” van Rubner, Von Gruber und Ficker verkondigt Rubner ongetwijfeld de algemeen geldende opvatting, dat de melk verontreinigd wordt bij het spoelen der vaten in verontreinigd water of door toevoeging van zoodanig water aan de melk met het oogmerk, deze te vervalschen. Hij zegt daarvan het volgende: „Ganz ähnliche Vorkommnisse (als bij het water, schr.) werden auch durch die Milch veranlasst, die entweder unmittelbar oder aber durch Wasser infiziert wird, das zum reinigen der Gefässe unter Umständen auch zum Zwecke der Verfälschung verwendet worden ist.” Het is ongetwijfeld verleidelijk, aan het water als infectiebron te denken. Wanneer men ziet, hie de faecaliën dag in dag uit geloosd worden in dezelfde slooten, waarin dagelijks de melkvaten „gereinigd” worden, dan ligt het voor de hand in de eerste plaats aan deze akte te denken voor een verklaring, waarbij het water (zoals Bijl terecht heeft betoogd in het *Qua n j e r*-nummer van het *Militair Geneeskundig Tijdschrift*) de rol van intermediair zou vervullen, het vehikel zou zijn voor het verplaatsen der bacillen van den bacillenuitscheider naar den geïnfecteerde”. Vos is het evenwel met deze water-theorie in geen en deele eens. Nooit heeft hij een geval van febris typhoidea door infectie met buitenwater kunnen verklaren; steeds was bij het uitgebreide materiaal een innig verband aantoonbaar tusschen de bacillenuitscheiders en de door hen geïnfecteerde lijdens. Wanneer een melkinfectie moest worden aangenomen, was altijd in het melkcentrum een bacillen-

uitscheidende persoon aanwezig, van wien vaststond dat door hem bacillen werden uitgescheiden op een tijdstip, dat chronologisch voorafging aan het ziekworden der patiënten, die aan melk hun ziekte konden ontleend hebben. En nooit werd, volgens Vos, melkinfectie waargenomen, dan wanneer een bacillen-uitscheider in het melkcentrum aanwezig was. Uit deze laatste feiten trekt hij de conclusie dat het water in de slooten, in het algemeen het buitenwater, geen beduidende rol speelt bij de verbreiding der febris typhoidea (in deze streken). Hoe de melk dan wel geïnfecteerd wordt, ligt na het voorafgaande voor de hand: de melk wordt door een bacillen-uitscheider, hetzij een chronischen of een tijdelijken, of wel door een Zwischenträger, direct geïnfecteerd. Dat zal niet zoo dikwijls voorkomen en daardoor is het verklaarbaar, dat het aantal typhusgevallen niet zoo groot is als het ongetwijfeld zou zijn, indien het dagelijks besmet wordende water een ziekmakend vermogen bezat. Nu stelt Vos zich de zaak zóó voor, dat de melk besmet wordt doordat onmiddellijk na de akte van defaecatie met typhusbacillen bezwangerde faecespartikeltjes bij het melken daarin te land komen. Daarmede zou tevens verklaard zijn, waarom in den tijd van de darmcatarrhen, d.i. in den nazomer, het aantal typhusgevallen overwegend is. Het zal dan immers veelvuldiger voorkomen, dat onder de werkzaamheden door de drang tot defaeceeren zich sterk doet gevoelen. Zijn conclusie kan dan ook geen andere zijn dan deze, dat het meer dan waarschijnlijk is, dat de besmetting der melk door directe aanraking van dien drank met den bacillen-uitscheidenden persoon tot stand komt.

Het mathematisch bewijs is uit den aard der zaak niet te leveren: men zou daartoe als het ware de verdachte melk moeten aanhouden op het oogenblik dat ze het huis van den melkboer verlaat, en dat is natuurlijk niet mogelijk. Is eenmaal het kwaad gebrouwen, dan komt men te laat. En daar naar mijne meening het verontreinigen der melk met typhusbacillen niet regelmatig, doch slechts sporadisch voorkomt, zooals elders wordt betoogd, zou het een allersappantst toeval zijn, als een willekeurig genomen monster melk typhusbacillen zou blijken te bevatten, en het feit dat een dergelijke vondst nog bijna nooit is gedaan, behoeft dan ook geen bevreemding te wekken.

Hoewel deze geachte collega hier allerlei moeilijkheden meent te moeten zoeken, is het duidelijk dat een eenvoudig onderzoek ter plaatste, waarbij alleen van het allereenvoudigste hulpmiddel, n.l. de inspectie, gebruik gemaakt wordt, de aanwijzingen kan geven, hoe de besmetting der melk heeft plaats gehad, zooals dit eenige malen door schrijver is aangetoond.

In het proefschrift van Tan Ping Ie: „*Proeven over de variabiliteit van bacterium typhosum*”, promotor Prof. Van Loghem, Amsterdam 1921, beschrijft de auteur zijn proeven, waarbij hij constateerde dat sommige typhusstammen, behalve, zooals gewoonlijk, in pepton- of amidovoedingsbodems, ook in ammoniumvoedingsbodems kunnen leven. Hoewel deze eigenschap onder normale omstandigheden zelden voorkomt, gaat daarmee een grootere levensvatbaarheid gepaard, zoodat de bacteriën in andere voedingsmedia, waarin normale typhusstammen zich nauwelijks kunnen handhaven, een zeer weligen groei kunnen vertoonen. Door aanpassing aan het ammoniumvoedingsmilieu kan het reeds bestaande groeivermogen in dit milieu aanzienlijk worden opgevoerd. Door aanpassing aan een rijk voedingsmilieu gaat het groeivermogen zichtbaar achteruit. Ook in het dierlijk lichaam doen zich ongunstige en gunstige levensomstandigheden in dezelfde richting gelden.

In het Proefschrift van Henri Klein: „*Een critisch-historische studie over de prophylactische vaccinatiën tegen febris typhoidea*”, promotor Prof. Van Loghem, Amsterdam 1922, vindt men diverse methoden voor de bereiding van entstoffen en hunne doceering behandeld. De schrijver trekt aan de hand van publicaties van diverse onderzoekers als Pfeiffer, Kolle e.a. de conclusie, dat de nevenverschijnselen volstrekt geen bezwaar tegen het verrichten der vaccinatie kunnen opleveren. Op grond van zijn vergelijkende studie van de publicaties van Wright e.a. toont hij het groote verschil in letaliteit aan tusschen gelijktijdig behandelde gevaccineerden en niet-gevaccineerde typhuslijders. De vaccinatie zou een half jaar afdoende helpen.

Ten slotte het proefschrift van Th. E. Rispen: „*Onderzoek met betrekking tot de verhouding van de typhus- en paratyphus-agglutinine tot de eiwitfracties van het bloedserum*”, 1925. De resultaten van schrijver's proeven toonen aan, dat de agglutinatie van

de totale globuline parallel loopt met die van het volledige serum. De globulinedeeltjes, in al haar verschillende grootten, bevatten de werkzame stoffen. Hieruit blijkt dus dat tusschen albumine en globuline een scherpe grens getrokken moet worden, althans wat betreft het agglutinine-gehalte.

III

BACTERIOLOGIE EN SEROLOGIE VAN DEN TYPHUS ABDOMINALIS

De medicus-practicus, die de vraag wil beantwoorden of hij met niet al te uitgebreide en al te kostbare hulpmiddelen, behalve door middel van het klinisch onderzoek, aan de hand van bacteriologische en serologische feiten de diagnose febris typhioidea kan stellen, merkt alras dat hij zich in een onontwarbaar doolhof van feiten bevindt, indien hij de gestelde vraag door middel van literatuur-studie wil beantwoorden. Nadat het in het jaar 1880 door het onderzoek van Eberth, Gafky en Koch mogelijk was geworden, typhusbacillen in pathologische en anatomische praeparaten en in cultures-oplossingen als zoodanig te identificeren, werd de literatuur al spoedig met duizenden publicaties verrijkt, die elkaar in velerlei opzichten tegenspraken, en ook nog in onzen tijd behoeft men slechts een uitvoerige monographie over de bacteriologie van den typhus abdominalis in te zien om tot de conclusie te komen, dat er in velerlei opzicht nog weinig is veranderd. In den laatsten druk van het bekende *handboek der pathogene micro-organismen* van Kolle en Wassermann, behandelde Baerthlein uit Leipzig het vraagstuk van den abdominalen typhus in ongeveer 200 bladzijden. Iederen keer treft het den aandachtigen lezer dat bepaalde onderzoekingen door een groep van na-onderzoekers werd bevestigd, terwijl maar al te vaak anderen hun waarschuwende stem deden hooren en aan de practische toepassing der resultaten gingen twijfelen.

Zooals dan gezegd, vonden in het jaar 1880 Eberth en Koch in microscopische praeparaten van de milt en de mesen-

teriaal-klier van typhus-lijken den typhusbacil, en al spoedig werd deze ook in den darmwand in de lever en de milt ontdekt. Vier jaren daarna gelukte het Gafky door middel van den door Koch gevonden vasten voedingsbodem, reincultures van typhusbacillen te verkrijgen. Het resultaat van deze onderzoekingen bleef niet uit en culmineerde in het werk van Robert Koch, dat in het jaar 1892 door het ontdekken van typhuslijders, doch bovenal van de typhusbacillen, als hulpbron van de typhus-infectie daarvoor, het Zuidwesten van Duitschland te dezen opzichte van deze ziekte vrijwel saneerde.

Meende men aanvankelijk met betrekkelijk eenvoudige bacteriologische hulpmiddelen de diagnose febris typhoidea te kunnen stellen, spoedig rees er twijfel. Er werden tal van voedingsbodems geconstrueerd en geprobeerd werd om vergissingen zooveel mogelijk te voorkomen. Laat ik met een voorbeeld beginnen.

Bij het doorlezen der oude literatuur — bijv. de monographie van Eurschmann — treft het, dat Gafky vooral op de beteekenis van den aardappel als voedingsbodem heeft gewezen. Deze wordt in de eerste plaats genoemd. Direct hierop volgt de druivensuikerproef, waardoor men kan aantoonen dat het bacterie coli commune tot vergisting van dit sacharide in staat is, terwijl typhusbacillen dit niet kunnen. Het al of niet stollen van melk bij indolproeven, door Kitasato in de literatuur geïntroduceerd, vult de aardappel- en druivensuikerproef aan, en daarmee was het bacteriologisch onderzoek dan vrijwel afgelopen.

Weinig medici van den tegenwoordigen tijd hebben op de colleges over bacteriologie de beteekenis der onderscheidene andere voedingsbodems hooren uiteenzetten, en onder deze voedingsbodems hebben geruimen tijd die van Conradivon Digalsky en die van Endo een belangrijke rol gespeeld. Beide bevatten een kleurstof als indicator, de eerste op lakmoes, de tweede op fuchsine. Deze indicatoren zijn dus in staat om een of niet een optredende zuurreactie aan te toonen. Colbacillen en verschillende andere vertegenwoordigers der enteritisgroep zijn typische zuurvormers. Typhusbacillen en enkele aanverwante micro-organismen blijken tot deze zuurvorming niet in staat te zijn. Wie jarenlang geloofd heeft aan de beteekenis van den aardappel als differentieel diagnostischen voedingsbodem en gezworen heeft bij de voedings-

bodems van Conradivon Digalsky en Endo, dien moet het eenigszins bevreemden dat juist in den laatsten druk van het handboek van Kolle en Wassermann voor de diagnose typhus van deze voedingsbodems geen gebruik meer wordt gemaakt. Om verschillende redenen heeft Baerthlein hen laten vervallen en vervangen door de beide voedingsbodems van Barsiekov. De eerste bevat druivensuiker als zuurbron, de tweede melksuiker; beide bevatten zij lakmoes als indicator en nutrose als eiwitvoedingsstof. Door zuurvorming wordt het lakmoes rood gekleurd en de eiwitstof gecoaguleerd. Deze voedingsbodems hebben dit vóór op hun voorgangers, dat zij gemakkelijker te bereiden en meer houdbaar zijn en bovendien minder technische vaardigheid eischen van het personeel, dat met hun bereiding belast is.

Over de beteekenis van den aardappel als voedingsbodem laat Gafky zich als volgt uit: „Terwijl de groeivorming van typhus en colibacillen op gelatine en agar zeer gering, dikwijls niet aantoonbaar onderscheid vertoont, groeien deze microben op aardappelschijven zeer karakteristiek. Bij coli-bacillen vermeerderen zij snel en zien zij er in de cultures uit als een bruinachtige, duidelijk waarneembare massa. De typhusbacillen daarentegen groeien als een zeer teer, vochtig, bijna doorschijnend laagje, dat zoo dun is en zoo, wat de kleur betreft, met die van den voedingsbodem overeenkomt, dat men dikwijls in twijfel is, of men werkelijk positieve resultaten heeft verkregen.”

Reeds Gafky heeft er opmerkzaam op gemaakt, dat men steeds door contrôle-onderzoekingen moet nagaan, of men de geschikte aardappelsoort heeft gevonden en dat de reactie van den voedingsbodem neutraal, of liever zeer zwak zuur moet zijn. Is de reactie alcalisch, dan kan het uiterlijk bij typhuskolonies op dat van colibacteriën gaan gelijken. Indien men met deze feiten rekening houdt, moet het toch op den praktischen arts den indruk maken, alsof de aardappelcultures nog steeds de typhuscultures der typhusbacillen voorstellen.

Baerthlein brengt in zijn monographie de ontnuchtering. De aardappelculture, zoo luidt het daar, die men vroeger bijna uitsluitend ter onderscheiding van typhus en van typhusachtige bacteriën gebruikte, heeft heden geen practische beteekenis meer.

Wat den groei der typhusbacillen op dezen voedingsbodem be-

treft: men ziet na twee of drie dagen met het bloote oog hoogstens een licht vochtigen glans, die bij aanraking met de platinanaald als een teer, kleurloos, over de geheele oppervlakte uitgebreid vliesje blijkt te bestaan.

Op eenige aardappelsoorten, vooral bij alkalische reactie van den voedingsbodem, groeien de typhusbacillen van den beginne af in den vorm van een dik, smerig beslag. Men ziet dus in wezen geen verschil tusschen de door Gafky en Baerthlein geconstateerde feiten; alleen wat de appreciatie betreft, loopen hun inzichten sterk uiteen.

Bij onderzoek der protocollen van het bacteriologisch-hygiënisch laboratorium kreeg ik den indruk, dat de opvatting van Gafky nog steeds juist is. Zij maakt het mogelijk typhusbacillen in typhuscultures te brengen, indien men slechts van gemakkelijk toe te passen voorzorgsmaatregelen gebruik maakt. In de eerste plaats dient men met lakmoespapier na te gaan, of de gesteriliseerde aardappelschijven neutraal of zeer zwak zuur reageeren, en in de tweede plaats moet men met een typische typhuscultuur aantonen, dat deze bij den te gebruiken voedingsbodem ook het zoo karakteristieke uiterlijk vertoont. Houdt men hiermede afdoende rekening, dan krijgt men den indruk dat Baerthlein de aardappelcultuur zonder voldoende grond uit het bacteriologisch arsenaal van het typhusonderzoek heeft doen verdwijnen.

Wij blijven dus van meening dat men bij verdachte kolonies, afkomstig van vaste voedingsbodems, allereerst van den aardappel moet gebruik maken en nagaan, of men met een hooge mate van waarschijnlijkheid met typhusbacteriën, dan wel met coli-bacillen te doen heeft. Heeft men eenmaal een typische aardappelcultuur bereid, dan kan deze op de gewone wijze bacteriologisch verder worden onderzocht en kan men zich met het door Baerthlein gestelde wezen vereenigen.

Evenals alle microben der enteritis-groep vertoonen typhusbacillen, met enkele uitzonderingen, duidelijk beweeglijkheid, miskleuren zij zich. Volgens Gram treedt in peptonwater of in bouillon geen indolvorming op. Bij de indolvorming dienen wij een oogenblik stil te staan.

Herhaaldelijk heeft het mij getroffen dat men zoo dikwijls in de literatuur vermeld vindt, dat voor het onderzoek van indol

van peptonoplossingen gebruik moet worden gemaakt, zonder dat erbij vermeld staat, van welk materiaal het gebruikte pepton afkomstig moet zijn. De organische chemie leert ons dat het indol ontstaat uit het indol-amino propion-zuur, ook wel tryptophaan genoemd. Wie de leer- en handboeken over biochemie, bijv. dat van *Plimmer* raadpleegt, komt al gauw tot de ontdekking dat heel veel eiwitstoffen, welke voor de peptonbereiding worden gebruikt, zeer weinig, soms in het geheel geen tryptophaan bevatten. Het behoeft dan ook geen betoog dat men ook bij echte indol-vormers in dergelijke voedingsmedia negatieve resultaten moet verkrijgen.

Nu is er één eiwitstof, die meer tryptophaan bevat dan alle andere; dat is de caseïne van de melk. In het Leidsche laboratorium worden dan ook de peptonvoedingsbodems, die voor de indol-reactie dienst moeten doen, als volgt bereid: in een versch bereide trypsine-oplossing brengt men stukjes door lebferment neergeslagen caseïne tot oplossing; zoodra deze stukjes beginnen te verdwijnen, giet men in een reageerbuis op een proefje van deze oplossing wat broomdampen, waarna men een violetkleur, die van het broomtryptophaan ziet optreden. Deze gesteriliseerde oplossing is bij uitstek voor de indol-proef geschikt.

De verder aan typhusbacillen te stellen eisch is dat zij melk niet tot stollen mogen brengen en dat zij in den voedingsbodem van *Rothberger* en *Scheffer* bij z.g. neutraal rood agar, noch gas, noch fluorescentie mogen doen ontstaan.

Van den voedingsbodem van *Barsiekov* treedt in den druivensuiker-voedingsbodem lichte roodkleurige en sterk troebelige bodemcoagulatie op. De melksuikerhoudende voedingsbodem blijft onveranderd. Maakt men van dezen voedingsbodem, gecombineerd met de aardappelcultuur, gebruik, dan kan men, indien men slechts ter verdere identificatie de agglutinatie-reactie gebruikt, met een hooge mate van zekerheid de diagnose op typhusbacillen stellen. Toch kan het materiaal dat voor onderzoek gebruikt wordt, den onderzoeker dikwijls parten spelen. Het gemakkelijkst is en blijft het onderzoek bij urine.

Zooals bekend mag worden verondersteld, gaat in de urine in een groot aantal gevallen van febris typhoidea, vermoedelijk afhankelijk van nierveranderingen, een zoo groote hoeveelheid typhusbacillen over, dat men deze door middel van vaste voedingsbodems

gemakkelijk kan isoleeren, om ze verder door overenting bij de boven beschreven voedingsbodems te identificeeren.

Terloops zij hier gewezen op een feit van beteekenis, dat wij later nader onder het oog zullen hebben te zien, n.l. dat juist de agglutinatie-reactie, indien wij deze met de urine zelve willen verrichten, betrouwbare resultaten kan opleveren. Zooals gezegd, komen wij later op dit feit terug.

Het onderzoek van typhusbacillen in sputum en in de keelholte zal in de praktijk heel weinig worden toegepast en levert dikwijls niet onbelangrijke moeilijkheden op. Lijders die typhusbacillen in dit materiaal hebben, zijn in den regel wel zoo sterk geïnfecteerd, dat ook in ander, gemakkelijker te verkrijgen materiaal naar de micro-organismen kan worden gezocht.

Het onderzoek op typhusbacillen in het bloed geschiedt in den regel door punctie van de vena mediana. Ook hierbij kan men met moeilijkheden te kampen hebben. In het Leidsche laboratorium wordt het onderzoek als volgt verricht: Een flinke recordspuit wordt voor de helft (10 cM³. bijv.) volgezogen met een peptonoplossing, daarna wordt 2 cM³. bloed opgezogen en nadat men de canula uit de vena heeft verwijderd, wordt de spuit weer volgezogen met lucht. De spuit wordt met een stopje gesloten en het materiaal door schudden zeer intensief vermengd; daarna wordt het in verdunnen bouillon of steriele rundergal gebracht. — Deze methode heeft eenige voordeelen. Men wil de typhusbacillen zoo-veel mogelijk in aanraking brengen met de bestanddeelen van den voedingsbodem waarin zij zich zouden moeten vermeerderen. Dit nu geschiedt niet, of althans in veel mindere mate, indien zij in de recordspuit, die voor de vena-punctie gebruikt wordt, een stolsel vormen; omschudden met de peptonoplossing voorkomt zulks.

Groote moeilijkheden levert dikwijls het onderzoek der faeces op typhusbacillen. Wie de uitgebreide literatuur over dit onderwerp naslaat, komt tot de conclusie dat vele bacteriologen nog dagelijks naar nieuwe methoden zoeken, welke de oudere kunnen vervangen. In het algemeen maakt men gebruik van voedingsbodems zooals die van Digalsky en Endo, welke een indicator bevatten en dus door middel van een kleurcontrast den weg wijzen. Veelal past men typhusvoedingsbodems toe welke stoffen bevatten, die bij groei van typhusbacillen niet den groei van andere

microben remmen. Ten derde maakt men gebruik van voedingsbodems, wier Duitsche naam ook in onze literatuur is ingeslopen, n.l. de z.g. Anreicherungs-voedingsbodems. Als remmende, en in sommige opzichten ook herhaaldelijk prikkelende, stof heeft men bepaalde kleurstoffen gebruikt. De brillantkleurstof, het kristalviolet en het door L ö f f l e r uitgevoerde malachiet-groen, genieten nog steeds een zekere vermaardheid. Intusschen wijst het bestaan van tallooze andere voedingsbodems er op dat velen van meening zijn, dat de juiste weg nog steeds niet is gevonden. Slechts één uitweg zou ik hier willen vermelden; dat is die van de caffeine.

Omtrent de beteekenis van deze stof zijn door Dr. Voorhoeve en Prof. R. P. van Calcar uitvoerige onderzoekingen verricht en nog steeds maakt men in het Leidsche laboratorium gebruik van caffeine als een product, dat in staat is om coli-bacteriën in hun groei te remmen, zonder gelijktijdig aanwezige typhusbacillen in hun ontwikkeling te hinderen. Hier zij ook vermeld dat H o f f m a n n en F i c k e van de combinatie caffeine-kristalviolet gebruik maakten.

Het onderzoek van roseolen op typhusbacillen is betrekkelijk eenvoudig, mits men slechts de voorzorg neemt zooveel mogelijk steriel te werken, teneinde den storenden invloed van het micro-organisme in de cultures te voorkomen. Met een scheermes verwijdert men heel voorzichtig een uiterst dun laagje van de epidermis; door het hyperaemische vlokje, dat men voor een roseolum houdt, te wrijven met een sterke platinanaald, verkrijgt men spoedig een druppeltje helder z.g. prikkelserum, dat men direct onder het microscoop op microben kan onderzoeken. Dikwijls vindt men beweeglijke staafjes, die dus mogelijk dezelfde bacil kunnen zijn. Het druppeltje prikkelserum doet men in een reageerbuisje met neutraal of zeer zwak zuren bouillon; men laat het buisje 24 uur bebroeden en tracht daarna door middel van de agglutinatie-reactie den typhusbacil als zodanig te identificeren.

Het onderzoek naar typhusbacillen in het puntvormachtige deel der milt en in de gal heeft voor den medicus-practicus meer waarde. Het zal wat de milt betreft, alleen in de interne kliniek kunnen geschieden, terwijl gal door middel van de duodenaalsonde of door operaties kan worden verkregen.

Uit het voorgaande blijkt dus reeds, dat het typhusonderzoek bestaat uit drie deelen: ten eerste: men tracht verdachte reïncultures te isoleeren; ten tweede: deze cultures worden zooveel mogelijk op vaste voedingsbodem geïdentificeerd; ten derde: men tracht de voorloopige resultaten door middel van de agglutinatïe-reactie te bevestigen.

Doch ook ten opzichte van deze reactie, die men aanvankelijk als absoluut betrouwbaar beschouwde, heeft men tot op zekere hoogte zijn meening gewijzigd en het kan voor den practischen medicus nuttig zijn te weten, dat er gevallen van typhus voorkomen, waarbij de agglutinatïe-reactie ons om tweeërlei redenen in den steek kan laten. In de eerste plaats bestaat de mogelijkheid, dat agglutinine in sommige gevallen niet wordt gevormd, en ten tweede kan een agglutinatïe-reactie afhankelijk van uitwendige omstandigheden bij het onderzoek negatief uitvallen.

Alvorens op deze feiten nader in te gaan, eerst een kort woord over de historische ontwikkeling van deze reactie.

Wie de historische ontwikkeling van het agglutinatïe-vraagstuk wil begrijpen, dient tot de grondleggende onderzoekingen van Pfeiffer en zijn leerlingen Wassermann en Koller terug te gaan.

Nadat Pfeiffer met Wassermann had vastgesteld dat cholera-vibrionen, met een immuun-serum in de buikholte van een marmot gebracht, snel tot algeheele oplossing komen, werd hetzelfde feit, zij het niet in zoo sprekenden vorm, door Pfeiffer en Koller voor de typhusbacillen vastgesteld. De school van Pfeiffer heeft dus de verdienste, de lysogene werking der immuun-sera te hebben vastgesteld.

Het is grootendeels aan de onderzoekingen van Gruber te danken, dat deze methode ook voor de kliniek resultaten heeft opgeleverd. Evenals het bloedserum van een geïmmuniseerd dier — zoo stelde hij vast — een specifieke werking uitoefent op de voor de immunisatie gebruikte microben, zoo is zulks ook het geval met het bloedserum van den mensch, die op meer natuurlijke wijze, d.w.z. door het doorstaan van een bepaalde infectieziekte, zichzelf heeft geïmmuniseerd. Door het immuun-serum van een genezen typhuslijder worden de typhusbacillen samengeklonterd en deze samengeklonterde hoopjes zinken in de voor het experiment ge-

bruikte bouilloncultuur. Op de samenklontering bij de agglutinatatie volgt dus de even karakteristieke clarificatie.

Hoewel op de meeste plaatsen in de literatuur aan *Widal* de verdienste wordt toegekend, het eerst te hebben aangetoond dat het verschijnsel in de eerste of tweede week van febris typhoidea optreedt, waardoor hij dus het terrein van de diagnostische waarde der reactie belangrijk heeft vergroot, eischt de billijkheid dat men niet over het hoofd ziet, dat zoowel *Gruber* als *Widal* hun voorloppers hebben gehad. Zoo heeft *Issaëff* reeds in 1893 gevonden dat pneumocokken in immuun-serum als samengeklonterde hoopjes groeien, en bovendien het belangrijke feit vastgesteld, dat daarmee geen virulentieverlies gepaard behoeft te gaan. Spoedig daarop stelde *Sanarelli* hetzelfde vast voor de *Vibrio Gamaleia*, en kort daarop (in 1897) vonden *Boudet* en *Mesnil*, dat ook de streptocokken dit verschijnsel kunnen vertoonen. Ook *Widal* heeft in *Grünbaum* een voorlooper gehad.

Eenigen tijd voordat de resultaten van *Widal* werden gepubliceerd, had *Grünbaum* in de kliniek van *Nothnagel* in het jaar 1896 gevonden, dat typhuspatienten reeds in de eerste dagen van het ziekteverloop agglutinine in hun serum kunnen vertoonen. In de laatste jaren der vorige eeuw was men vrij algemeen overtuigd, dat de agglutinatie-reactie een haast volkomen betrouwbaar reagens bij de diagnose febris typhoidea was. Wie de overzichten van de moderne literatuur met aandacht leest, komt al spoedig tot het inzicht dat ook hier overal voetangels en klemmen liggen. Wil men deze literatuur critisch kunnen beoordeelen, dan zal men allereerst kennis moeten nemen van enkele feiten, die het wezen der agglutinatie-reactie bepalen. In het kort komt de praktische toepassing der reactie op het volgende neer:

Bij een jonge bouilloncultuur van typhusbacillen voegt men in toenemende verdunning het te onderzoeken serum. Valt de reactie positief uit bij een verdunning van 1 op 80 of 1 op 100, dan wordt vrijwel algemeen aangenomen dat men positieve resultaten heeft verkregen. Behalve van bouilloncultures, kan men ook gebruik maken van het condenswater van jonge typhuscultures waarin de typhusbacillen als een homogene suspensie voorkomen.

Steeds wordt dus nadruk gelegd op het gebruik van jonge cultures, en tot zekere hoogte terecht. Jonge cultures zijn sterk be-

wegelijk en het eerste verschijnsel der agglutinatie-reactie wordt gevormd door de immobilisatie der microben. Daarop volgen de agglutinatie en de clarificatie. Oude cultures hebben het bezwaar dat de microben veel minder beweeglijk zijn, en dat het in hun emulsies tot spontane vlokvorming en uitzinking komt.

Door verschillende experimenten kan men zich het wezen der agglutinatie-reactie duidelijk maken. Indien men een oude cultuur van dezelfde bacillen met een bepaalde hoeveelheid vloeistof afwrijft, kan men deze door centrifugeeren van de micro-organismen bevrijden. Agglutinatie kan in deze heldere vloeistof niet meer tot stand komen. Brengt men nu in deze vloeistof een geringe hoeveelheid van een typhus immuun-serum, dan ziet men af en toe een precipitaat ontstaan. Men heeft hier dus een precipitaat-reactie voor zich, zooals deze het eerst door Wassermann en Uhlenhuth tegenover dierlijke eiwitten is ontdekt. Men kan thans de proef als volgt laten verlopen:

In buisjes, die de heldere vloeistof bevatten, brengt men verschillende soorten bacteriën met een homogene suspensie, bijv. colibacteriën, streptocokken of pneumocokken. Brengt men daarna in de buisjes een agglutineerend typhus-serum, dan ziet men overal agglutinatie ontstaan. In het buisje met typhus-serum kan deze specifiek zijn, in de andere zeer zeker niet. Doch in alle buisjes ontstaat een precipitaat en dit precipitaat moet voor de agglutinatie der microben verantwoordelijk worden gesteld. De agglutinatie is dus in al deze gevallen een begeleidend verschijnsel van de precipitatie.

Iedere oude cultuur en dus ook een cultuur van typhusbacillen bevat een veel kleiner aantal doode dan levende microben. Deze doode microben gaan over in zelfoplossing en autolyse. In de vloeistof vinden wij dus eiwitstoffen, van de microben afkomstig en deze geven met het immuun-serum de precipitatie-reactie.

Wij dienen ons nu de vraag voor te leggen, of deze bacterie-eiwitstof ook in jonge cultures voorkomt, en in welken vorm men ze daarin aantreft. Voor de beantwoording dezer vraag dienen wij eerst een plausibele verklaring te geven van het wezen der clarificatie. Volgens de onderzoekingen van Porges vormen alle jonge cultures in een vloeibaar medium een homogene suspensie. Hun soortelijk gewicht komt dus met dat van de suspensie over-

een of wel ze dienen over een mechanisme te beschikken, dat hun soortelijk gewicht aan dat der suspensie gelijk maakt. Denkt men zich in het sterk lichtbrekende laagje, dat deze microben omhult, een massa van het bacterielichaam die kan uitzetten of inkrimpen, dan kan daardoor de microbe haar soortelijk gewicht wijzigen door eenvoudige volumeverandering. De geagglutineerde microben zinken steeds en zijn dus soortelijk zwaarder dan het milieu, waarin zij zich bevinden. Men kan zich thans voorstellen dat het agglutineerende serum een zekere ferment-werking op het omhullende proteïne-laagje van *P o r g e t* uitoefent; daardoor gaan eiwitstoffen in oplossing over en verandert de agglutinatie-reactie in een precipitatie-reactie, waarbij wij dus de agglutinatie als een secundair verschijnsel moeten opvatten.

Indien wij ons thans voorstellen dat wij een immuun-serum hebben tegenover colibacillen, dan zal dit de colibacillen tot agglutinatie brengen. Voegt men aan een emulsie van colibacillen een emulsie van typhusbacillen toe en brengt men daarna in een buisje een typhus immuun-serum en in een tweede buisje een colium-serum, dan komt het in beide buisjes tot clarificatie. Beurtelings vertoonen dus de colibacillen en de typhusbacillen het verschijnsel der agglutinatie, d.w.z. zij worden passief geagglutineerd, of wil men: door het ontstane precipitaat tot zinken gebracht.

Nu is het bij typhus lang niet altijd uitgesloten, dat ook colibacillen aanleiding hebben gegeven tot het ontstaan van agglutinine. In deze richting werd een onderzoek ingesteld door *C o n r a d i*, die aantoonde dat het allerminst zelden voorkomt dat colistammen, geïsoleerd uit den darminhoud van typhuslijders en herstellende patienten, door een typhus immuunserum sterk worden geagglutineerd.

Doch ook andere bacteriën uit den darm, zooals bijv. proteusbacteriën, kunnen hetzelfde verschijnsel vertoonen als de colibacteriën. Zoo heeft *S i e r a k o w s k i* aangetoond dat ook deze bacteriën door een typhus immuun-serum werden geagglutineerd.

Een éclatant voorbeeld van de immuun agglutinatie bij het specifieke sera vormt de vlektyphus. In dit serum zullen zonder twijfel antilichamen tegen het virus van den vlektyphus voorkomen, doch de reactie van *F e l i x W e i l* bewijst ons dat ook bij deze ziekte agglutinine tegenover proteus-bacteriën wordt gevormd.

Wie het wezen der agglutinatie wil begrijpen, dient allereerst met dat der precipitatie-reactie op de hoogte te zijn. Indien men bij een proefdier een vreemd serum inspuit, bijv. een konijn een paar malen met paardenserum behandelt, dan geven enkele druppels van het konijnenserum een sterk verdund paardenserum, en een zoo groote hoeveelheid precipitaat, dat dit onmogelijk van het paardenserum afkomstig kan zijn. Onderzoekt men dit precipitaat, dan blijkt dat het alle eigenschappen van het serum globuline bezit. De oplosbaarheidsverhoudingen tegenover zuren, alkaliën en zouten zijn volkomen dezelfde. Alkaliën en zouten brengen het precipitaat tot oplossing, sterk verdunde zuren slaan het globuline uit zijn oplossing neer, hogere zuurconcentraties doen het weer in oplossing overgaan. Brengt men in een reageerbuis, waarin dit globuline-precipitaat ontstaat, een emulsie van bacteriën, dan komen al deze emulsies tot agglutinatie. Ook hier vormen zij dus een begeleidingsverschijnsel der precipitatie-reactie. Onder welke voorwaarden men dit precipitaat ook doet ontstaan, steeds weer brengt het toevallig aanwezige microben tot agglutinatie.

Op grond van het voorgaande behoeft het ons niet te verwonderen, dat vele onderzoekers de agglutinatie als een zuur-agglutinatie, als een verhoogde aciditeit van het milieu opvatten.

Omdat het chemisch onderzoek meer invloed op de verklaring der immuniteitsreacties heeft uitgeoefend, spreekt men van een toeneming der waterstofionenconcentratie. Voor den praktischen medicus, die weinig gelegenheid heeft gehad om zich voldoende kennis der chemie eigen te maken, is het voldoende aan te nemen, dat slechts de toeneming van den zuurgraad in een milieu, dat eiwitstoffen bevat, verantwoordelijk gesteld moet worden voor het optreden van het globuline-precipitaat en dus van de agglutinatie-reactie. Indien zich in een cultuur van typhusbacillen geen bacterie-eiwitten in oplossing bevinden, mag men aannemen dat de agglutinatie-reactie ook bij aanwezigheid van agglutinen uitblijft.

Beschadigt men de bacteriën, dan sterven er vele af en gaan hun eiwitstoffen in oplossing over. Een gering vergif tot 50 à 55° C. is reeds tot deze beschadiging in staat en zoo vindt men in de literatuur — ik verwijs hier naar de onderzoekingen van Weil, Hirzfeld en anderen — aangetoond, dat niet-agglutinabele stammen door verhitting tot 50 à 55° C. volkomen agglu-

tinabel werden. Boven hebben wij reeds opgemerkt, dat de agglutinatie-reactie van de globuline-fractie van het bacterie-eiwit afhankelijk is. Hieruit volgt dat de agglutinatie-reactie niet meer optreedt, indien men ze laat verlopen in een alkalisch milieu. Toevoeging van alcaliën aan de cultuur die men voor de agglutinatie wil gebruiken, doet het verschijnsel niet optreden; hiervan konden wij ons meermalen overtuigen.

Volkomen in overeenstemming hiermede zijn de onderzoeken van Wassermann en Riemer, die aantoonen dat typhusbacillen, afkomstig uit een sterk alcalischen voedingsbodem, het verschijnsel niet vertoonden. Vermoedelijk is het resultaat door Kirstein verkregen, waarbij typhusbacillen verhoogd agglutinabel werden door groei op voedingsbodems, die 1 oplossing azijnzuur bevatten. Juist van dit zuur als precipiteerend agens toonde het globuline zich afhankelijk.

Uit het bovenstaande kan men verschillende conclusies trekken, die men dan ook op verschillende plaatsen in de literatuur terugvindt. Het behoeft ons niet te verwonderen dat vele onderzoekers tot de slotsom zijn gekomen, dat de agglutinabiliteit van typhusstammen in hooge mate afhankelijk is van de samenstelling van den voedingsbodem. Voor den medicus-practicus komt het er op aan dat hij de beschikking heeft over volkomen betrouwbaar materiaal. Nu heeft men in doode typhusbacillen uitstekend materiaal voor het uitvoeren der agglutinatie-reactie. Ficker heeft dit in de praktijk geïntroduceerd. Dit materiaal vormt een constanten factor, dien men met een serum van bekende sterkte kan titreeren. Vooral wie niet over voldoende laboratorium-ervaring beschikt, zal hiermede betrouwbaarder resultaten verkrijgen dan met typhuscultures, die dikwijls op voedingsbodems van inconstante samenstelling zijn gekweekt.

IV

FOUTENBRONNEN DER AGGLUTINATIE-REACTIE

Ten opzichte van de agglutinatie-reactie hebben wij nu nog het volgende te bespreken:

1ste. Hoe dient men het negatief uitvallen der reactie op te vatten in klinisch zekere gevallen van typhus, waarbij door middel van de galcultuur typhusbacillen in het bloed werden aangetoond, doch waarbij de agglutinatie-reactie met het serum van den lijder negatief uitviel?

2de. Wat is de beteekenis voor den medicus-practicus van de z.g. niet agglutinabele typhusstammen, en welke houding dient men aan te nemen, indien in materiaal van typhus-lijders bacteriën worden gevonden met de eigenschap van typhusbacillen, die echter door een geijkt typhus-immuunserum niet in voldoende mate of in het geheel niet worden geagglutineerd?

3de. Wat is de invloed der vaccinatie met typhusbacillen, zooals deze vooral na den wereldoorlog in vele landen veelvuldig wordt toegepast?

4de. Welke houding dient men aan te nemen tegenover de uitspraak van verschillende onderzoekers, met name ook Baertlein, dat een positieve Widalsche reactie, ook al valt ze voldoende sterk uit, niet het recht geeft tot het stellen der diagnose febris typhoidea?

5de. Hoe dient men de vroeger gepubliceerde resultaten van Diacono op te vatten, die in aangezouten urine van typhus-lijders een precipitaat kreeg, dat veel vroeger optrad dan de Widalsche reactie en de Diazo-reactie?

Bij de beantwoording der eerste vraag doet men het beste, zich

door klinische ziektegevallen van typhus abdominalis te laten leiden. Toch dient men zeer voorzichtig te werk te gaan en eerst het volgende vast te stellen: de agglutinatie-reactie bij febris typhoidea treedt in verreweg de meeste gevallen reeds vroeg op. Vindt men nu in den beginne of in een meer gevorderd stadium der ziekte een negatieve agglutinatie-titer, dan mag men daarbij nimmer vergeten dat dit negatief resultaat slechts geldt voor het oogenblik waarop men het vaststelt. In dezen toestand kan ieder oogenblik verandering komen, doch ook kan de agglutinatie-reactie bij herhaald onderzoek voortdurend negatief uitvallen. Daarnevens kent men echter gevallen waarin een plotselinge omslag tot stand komt. Agglutinatie-titer kan op een bepaalden dag zeer laag of negatief uitvallen, en kort daarna niet alleen duidelijk positief zijn, maar bovendien ook bij sterke verdunning tot stand komen.

Laten wij beginnen met de beschrijving van een ziektebeeld, waarbij de agglutinatie-reactie bij voortduring negatiever bleef. Het betreft hier een geval van febris typhoidea, dat zich voordeed bij een tenger gebouwd meisje van 18 jaar, dat bovendien aan chlorose leed en steeds een sterk verlaagd haemoglobine-gehalte en bovendien een verlaagden index van het bloed vertoonde. De prodromale verschijnselen waren zeer duidelijk. Het meisje klaagde gedurende geruimen tijd over gebrek aan eetlust, braakte af en toe, was voortdurend misselijk, voelde zich bij de minste inspanning dadelijk vermoeid en kon in den regel door zware hoofdpijnen slaap niet vatten. Deze verschijnselen waren van te ernstigen aard, dan dat ze door de chlorose konden worden verklaard. Nu en dan steeg de temperatuur en ontwikkelde zich een typisch stadium *incrimenti*. Patiënte begon erg te hoesten en over den thorax waren veel meer bronchitische geruischen waar te nemen dan bij een normaal verlopend geval van febris typhoidea. Ook was de milt buitengemeen duidelijk gezwollen en week van consistentie. Onafhankelijk van de menstruatie ontwikkelde zich uterusbloeding en met name traden herhaaldelijk neusbloedingen op. De pols was zeer langzaam dicroot; nu en dan echter werd hij sneller (ongeveer verdubbeld). Vermoedelijk had men hier dus te doen met een bradycardie als symptoom van een pulsus alternans, die bij den kleinen slag niet meer tot aan de arteria-radialis doordrong. De Diazo-reactie was duidelijk positief. Al spoedig begon zich

een groot aantal roseolen te ontwikkelen, waarbij telkens nieuwe erupties optraden. Ook aan de extremiteiten werden deze in veel grooter aantal gevonden dan bij een normaal verloopend geval van dit ziektebeeld.

Door middel van venapuncties werd bloed verkregen uit de vena-mediana. In de galcultuur ontwikkelde zich een rein-cultuur van bacillen, die alle eigenschappen van de typhusbacillen vertoonde. De diagnose febris typhoidea bij een zwak chlorotisch meisje stond dus nu reeds vast.

Gedurende het stadium acmes ontwikkelde zich een sprekende status typhosus. De roseolen namen nog in aantal toe; enkele vertoonden een duidelijk haemorrhagisch karakter. De algemeene toestand werd met den dag slechter en de neusbloedingen traden frequenter op, terwijl de uterusbloeding niet meer tot staan kwam. De temperatuur schommelde om de 39° C. Patiente was duidelijk comateus, plukte den geheelen dag aan haar dekens en delireerde dikwijls.

Naar mijn meening dient men hier de diagnose febris typhoidea aan te vullen. Het kwam hier toch tot een sterke bloedinfectie met typhusbacillen, waarbij op de huid allerlei erythemen naast de roseolen tot ontwikkeling kwamen, zoodat de huid langzamerhand geheel het uiterlijk kreeg zooals wij dat bij septicaemie aantreffen. Eer dan van febris typhoidea moeten wij hier dus spreken van een sepsis, veroorzaakt door typhusbacillen van een echte septicaemia typhosa. Twaalf dagen nadat de patiënte bedlegerig was geworden, trad onder duidelijke hartzwakte de exitus op.

Voor ons is het van belang dat de agglutinatie-reactie bij voortdurend volkomen negatief uitviel, zoowel ten opzichte van den eigen typhusbacillenstam als ten opzichte van verschillende laboratoriumstammen.

Ik ben mij er volkomen van bewust dat men dergelijke gevallen in de literatuur meer beschreven vindt. Toch heb ik nergens een zóó sprekend negatieve agglutinatie-reactie vermeld gevonden. Wij hebben hier te doen met een door den chlorotischen toestand gepraedisposeerd meisje met een zeer gering weerstandsvermogen, welks organisme in het geheel niet tot de productie van anti-lichamen — waarvan toch de genezing van een infectieziekte afhankelijk is — in staat bleek.

Het volgende geval had een geheel ander verloop. Dit betrof een gezonden, sterken werkmans van 59 jaar. Bij de opneming der anamnese bleek dat er wel degelijk een prodromaal stadium was geweest. Patiënt had minder lust in zijn arbeid dan anders en werd dikwijls door hoofdpijn geplaagd, terwijl de eetlust meestal ontbrak. Omdat hij dorstig was, dronk hij veel (melk). Desniet-tegenstaande werd het prodromaal-stadium ambulant doorgebracht. Het stadium incrementie was dat van een gewoon verloopend geval van febris typhoidea. Leucopenie, miltzwellen en bronchitis waren aanwezig. De pols was relatief vertraagd, doch krachtig. Roseolen werden gedurende dit stadium niet aangetroffen. Uit het bloed werden typhusbacillen gekweekt. Tijdens het stadium incrementie viel de agglutinatie-reactie negatief uit en tijdens het stadium acmes deden zich geen ernstige verschijnselen voor. Patiënt, die geheelonthouder was, vertoonde geen enkel verschijnsel van een status typhosus, hoewel de temperatuur hoog bleef en om de 40° C. schommelde. Een duidelijke lichte obstipatie en verdere darmverschijnselen kwamen niet tot ontwikkeling. Ook gedurende dit stadium bleef de agglutinatie-reactie negatief.

Nadat patiënt ongeveer 14 dagen bedlegerig was geweest, daalde de temperatuur in twee dagen tot de norm. Verdere koortsverschijnselen deden zich niet voor. Het reconvalescentie-stadium had een vlot verloop en spoedig trad algeheele genezing in.

Twee dagen nadat de temperatuur de norm had bereikt, werd het bloedserum wederom op agglutinine onderzocht. De agglutinatietiter was thans zeer hoog geworden en viel zelfs bij verdunningen van 1 op 2000 nog positief uit. In tegenstelling met wat men in de meeste gevallen van febris typhoidea waarneemt, heeft men hier dus met een plotselinge stijging van de agglutinatietiter te doen. Klinisch is het van belang dat hoogstwaarschijnlijk de meer of mindere kritische temperatuursdaling met deze profuse secretie van agglutinine samenvalt.

S. K., een jongen van 8 jaar, werd 15 Januari 1925 ziek. Hij was in Februari 1924 tweemaal ingeënt tegen typhus, na vooraf ongeveer 6 dagen moe en lusteloos geweest te zijn, waarbij hij hoofdpijn had. Dit alles werd aanvankelijk aan een lichte conjunctivitis van een oog geweten. De temperatuur steeg tot 39° en later tot 41°. Deze koorts had een continu karakter, er was een

relatief langzame pols, een weinig bronchitis, terwijl roseolen en een verwardheidstoestand ongeveer den vierden dag van de hooge koortsen optraden. De temperatuur was slechts met pyramidon, koude afwasschingen en met applicatie van ijs onder de 41° te houden. De Diazo-reactie was positief.

Twee schoolgenoten, die niet ingeënt waren, werden in denzelfden tijd ziek; ze hadden een positieve Widal-reactie en klinisch een ernstige typhus-infectie. (Op grond van de klinische symptomen werd de diagnose op typhus gesteld.) Na 8 dagen trad een temperatuursverlaging in tot ongeveer 37.5° , waarna de temperatuur een paar weken subfebriel bleef en het herstel intrad.

Kl. O., een meisje van 16 jaar, werd 24 Mei 1930 ziek. Ze was in Februari 1924 tweemaal ingeënt. Na eenige dagen van moeheid, hoofdpijn en neusbloedingen trad een hooge continue koorts op tot ongeveer 40° . Pols relatief verlangzaamd. Na enkele dagen had ze enkele roseolen op het abdomen, en was de Diazo-reactie positief. Lichte bronchitis. Milt-vergrooting palpabel. Haar vader, moeder, oom en een broer hadden eenige jaren te voren typhus, welke diagnose ook in dit geval gesteld werd. Na 7 dagen trad plotseling verlaging der temperatuur in, en bleef de temperatuur twee weken subfebriel, waarna geheel herstel intrad.

Ook in de literatuur vindt men dergelijke vormen van het verloop van typhus onder den naam abortief vormen uitvoeriger beschreven. Zoo geeft bijv. C u r s c h m a n n vele gevallen, door koortscurven geïllustreerd, waaruit duidelijk blijkt dat nu en dan genezing kan optreden onder een zoo opvallende kritische temperatuursdaling, als men slechts bij ziektebeelden als de croupeuse pneumonie en in tertiaan- en quartaanvorm van een malaria kan waarnemen. In de literatuur vond ik niet vermeld, dat ook hier een plotselinge kritische temperatuursdaling met profuse agglutinine-secretie gepaard gaat. Klinisch vindt men daarentegen eigenlijk wel het tegendeel vermeld. De meeste schrijvers toch, die abortief verloopende gevallen van febris typhoidea hebben waargenomen, geven als hun meening te kennen dat wij niet over middelen beschikken om het abortief verloop vooraf te voorspellen. Oogen-schijnlijk zwaar verloopende gevallen van febris typhoidea kunnen, volgens de literatuur, evengoed een abortief verloop nemen, als licht verloopende gevallen. Toch zou misschien het langdurig uit-

blijven van de agglutinatietiter bij klinisch niet verontrustende symptomen een vingerwijzing kunnen zijn, dat bij profuse agglutinatiesecretie dit ziektebeeld een abortief verloop zou kunnen nemen.

Wie deze plotselinge secretie, dezen massalen overgang van anti-lichamen in de circulatie wil begrijpen, dient tot Ehrlich en Von Behring terug te gaan. De groote experimentatoren hebben in den regel waargenomen, dat de productie van anti-lichamen in den regel in een stijgende lijn geschiedt, waarbij de curve nu eens zeer vlak, dan weer meer steil verloopt. Soms echter geschiedt de productie plotseling en dan moeten wij met Ehrlich spreken van het vrij worden „en masse” der z.g. sessiele receptoren.

Ehrlich en de meeste onderzoekers met hem zijn de meening toegedaan dat de productie van anti-lichamen afhankelijk is van een doelmatige reactie van de laedeering dezer weefselcel. Een gedeelte der cel wordt defect en juist wanneer de cel doelmatig reageert, treedt de wet van Weigert in werking, volgens welke het herstellen van een defect gepaard gaat met overproductie van de verloren gegane celdeelen. Misschien mag men van morphologisch standpunt aan de algemeene geldigheid van deze wet twijfelen; in de immuniteitsleer speelt zij echter een groote rol. De cellen komen als weefseeleenheid op een verhoogd plan, doordat zij fermentatieve anti-lichamen in overvloed hebben leeren produceeren.

Indien men de kritische temperatuursdaling onder het optreden der klinische genezing van een ziektebeeld opvat als afhankelijk van een plotseling optredende profuse secretie van anti-lichamen, die zich vooraf òf niet, òf slechts in zeer geringe hoeveelheid in de circulatie bevonden, dan kan men zich misschien aan de hand van dit feit eenig denkbeeld vormen van de abortief verloopende gevallen van febris typhoidea.

Voor de beantwoording der derde vraag moeten wij den invloed vaststellen van de vaccinaties met typhusbacillen, zooals deze vooral gedurende en na den wereldoorlog veelvuldig werden toegepast, op de betrouwbaarheid van de diagnose febris typhoidea, juist aan de hand van een positief uitgevallen agglutinatie-reactie.

Het is een bekend feit, dat vaccinatie met typhusbacillen niet steeds tegen de ziekte beschut, doch dat in den regel het ziekte-

verloop een veel minder kwaadaardig karakter draagt dan anders het geval is.

Indien wij in verband met onze uiteenzetting over de cessiele receptoren ons een denkbeeld trachten te vormen over het verloop van febris typhoidea op een gevaccineerden bodem, dan moeten wij ons voorstellen dat ook bij deze ziekte tijdens het begin van het ziektebeeld geen agglutinine afhankelijk van de voorafgegane vaccinatie, in de circulatie aanwezig behoeft te zijn. Wel echter kan men met zekerheid aannemen, dat de cellen een zoodanig verhoogd vermogen tot productie van anti-lichamen hebben gekregen, dat men practisch van groote hoeveelheden cessiele receptoren mag spreken. De circuleerende typhusbacillen, die ook bij deze patienten in de bloedbaan voorkomen, werken als een cel-prikkel en kunnen zoo de oorzaak vormen van den plotseligen overgang van groote hoeveelheden agglutinine en andere anti-lichamen in de bloedbaan, die abortief in licht verloopende gevallen optreden. Doch verder hebben wij met de mogelijkheid te doen, dat gevaccineerden agglutinine in hun vaatstelsel hebben en dat reeds door dit feit de reactie van *Widal* als klinisch diagnosticum geen toepassing kan vinden.

Thans zullen wij de vraag onder het oog zien, welke houding men dient aan te nemen tegenover de uitspraak van verschillende onderzoekers — met name ook *Baerthlein*, in den laatsten druk van het handboek van *Kolle* en *Wassermann* — die van meening zijn dat de reactie van *Widal*, ook al valt zij voldoende positief uit, niet het recht geeft tot het stellen van de diagnose febris typhoidea. Naar mijn meening gaan deze onderzoekers te ver en kan men de agglutinatie-reactie als een betrouwbaar richtsnoer bij het stellen der diagnose gebruiken, zoo men slechts met de volgende feiten rekening houdt:

Positieve beteekenis mag men aan de reactie van *Widal* toekennen, zoo de patient vroeger geen typhus heeft doorgemaakt, hij geen bacillendrager is en niet werd gevaccineerd, en tenslotte wanneer uitgesloten is dat infecties met verwante microben uit de enteritisgroep zijn voorafgegaan. In het laatste geval toch kan het verschijnsel der mede-agglutinatie ons parten spelen.

Beter dan met vele woorden kan men dit met een klinisch geval illustreeren. In een gezin waarin een sprekend geval van febris

typhoidea voorkwam, klaagde een kind over maag en darmstoornissen. Het kind had het uiterlijk van z.g. exsudatieve diathese, hoestte af en toe en had een lichte bronchitis, doch geen miltszwelling. Verder een normalen pols en geen leucopenie. Onder normale omstandigheden zou men hier niet direct aan typhus hebben gedacht. In verband met een geval van abdominalen typhus dat in dit huisgezin was voorgekomen, waarbij de diagnose vaststond, werd het serum onderzocht. Dit vertoonde een duidelijke, hoewel niet hooge agglutinatie-titer van 1 op 100.

Klinisch bleek reeds, dat wij hier niet met een geval van febris typhoidea te doen hadden, aangezien de patient binnen enkele dagen volkomen genezen was.

Wij hebben ons thans af te vragen, hoe wij in dit geval de positieve agglutinatie-titer hebben op te vatten. Uit de anamnese bleek dat het kind met zekerheid driemaal een aanval van pyelitis had doorgemaakt, waarbij geen bacteriologisch of serologisch onderzoek werd verricht. Het is echter van algemeene bekendheid, dat deze ziekte bij kinderen meestal door colibacillen wordt veroorzaakt. Het bloedserum werd onderzocht en weldra bleek, dat dit een eigen colistam in een verdunning van 1 op 500 duidelijk agglutineerde. Hiermede was dus de positieve agglutinatie-reactie ten opzichte van de typhusbacillen verklaard. Genetisch had zij niets met deze micro-organismen te maken, doch zij moest slechts worden opgevat als een mede-agglutinatie bij een agglutinatie-reactie tegenover verwante micro-organismen, zooals deze door de colibacillen worden gevormd.

Doch in de enteritisgroep komen, in den vorm van dissenteriebacillen, van den bacillus enteritides van G ä f n e r en de paratyphus a en b bacillen, nog andere aan typhus verwante microben voor, die ieder voor zich voor het verschijnsel der mede-agglutinatie verantwoordelijk moeten kunnen worden gesteld. Juist in deze mede-agglutinatie schuilt gevaar. Wanneer men er niet voldoende rekening mede houdt, kunnen vergissingen niet uitblijven.

Tenslotte nog de beantwoording van de vijfde vraag, welke luidde, hoe men de resultaten dient op te vatten van D i a c o n o, die in de urine van typhuslijders een praecipitaat zag ontstaan, met typhus immuunserum, dat veel vroeger optrad dan de reactie van Widal en de Diazo-reactie.

Ik geloof niet dat de reactie van *D i a c o n o* burgerrecht heeft verkregen. Toch verdient zij onze aandacht, al was het alleen maar om het feit dat zij zoo buitengemeen gemakkelijk en door iederen medicus in de praktijk kan worden uitgevoerd. Zoo zij betrouwbaar was of betrouwbaar gemaakt kon worden, zou men daarmede den clinicus een uitnemend middel aan de hand doen voor het vroegtijdig stellen van de diagnose febris typhoidea. Vandaar dat wij de kwestie hier in discussie brengen. Op het verschijnsel zelf moeten wij dus iets dieper ingaan.

In de anamnese van bijna alle typhuslijders vindt men gebrek aan eetlust en zeer waarschijnlijk zal dit verschijnsel dus wel gepaard gaan met ontbreken van maagsapsecretie. Het zoutzuur, dat uit het keukenzout wordt gewonnen, geeft aanleiding tot het ontstaan van een achterblijvende hoeveelheid alcali, die als alcalische zouten in de urine wordt teruggevonden. Vermindert de zoutzuur-secretie of blijft zij geheel uit, dan kan dit aanleiding geven tot een verhoogden zuurgraad der urine, zooals dit bij verschillende ziektebeelden tot stand komt.

In onze inleidende beschouwingen hebben wij reeds vastgesteld, dat men de agglutinatie-reactie heeft op te vatten als een praecipitatie-reactie, waarbij het praecipitaat wordt voorgesteld door de globulin-frequentie van het serum, dat door een verhoogden zuurgraad wordt neergeslagen. Zijn deze theoretische beschouwingen juist, dan moet een praecipitatie-reactie van de urine, die met typhusserum positief uitvalt, eveneens positief uitvallen met normaal serum. Is zulks constant het geval, dan heeft de reactie van *D i a c o n o* voor de praktijk geen waarde. Valt zij echter positief uit met typhusserum, en negatief met normaal serum, dan kan zij naar mijne meening voor den medicus zeker beteekenis hebben. Doch dan dient men haar ook geheel anders op te vatten. Men heeft dan rekening te houden met twee feiten. In de eerste plaats scheidt een groot aantal lijders aan febris typhoidea met de urine typhusbacillen uit. Doch ook bij de lijders, die geen typhusbacillen in de urine vertoonen, zal een groot aantal dezer micro-organismen in het bloedserum uiteenvallen en bestaat de mogelijkheid, dat hun opbouwstoffen, of wil men hun proteïnen, met de urine worden uitgescheiden. Deze proteïnen zouden dan door het typhus immuunserum worden afgebroken, waarbij de afgebroken pro-

ducten het uiteenvallen van het serum globuline teweegbrengen.

Juist met het oog op de gemakkelijke toepassing van deze reactie komt het mij wenschelijk voor, dat men haar nog eens nader onder het oog ziet, om na voldoende contrôle-onderzoekingen haar waarde voor de praktijk vast te stellen.

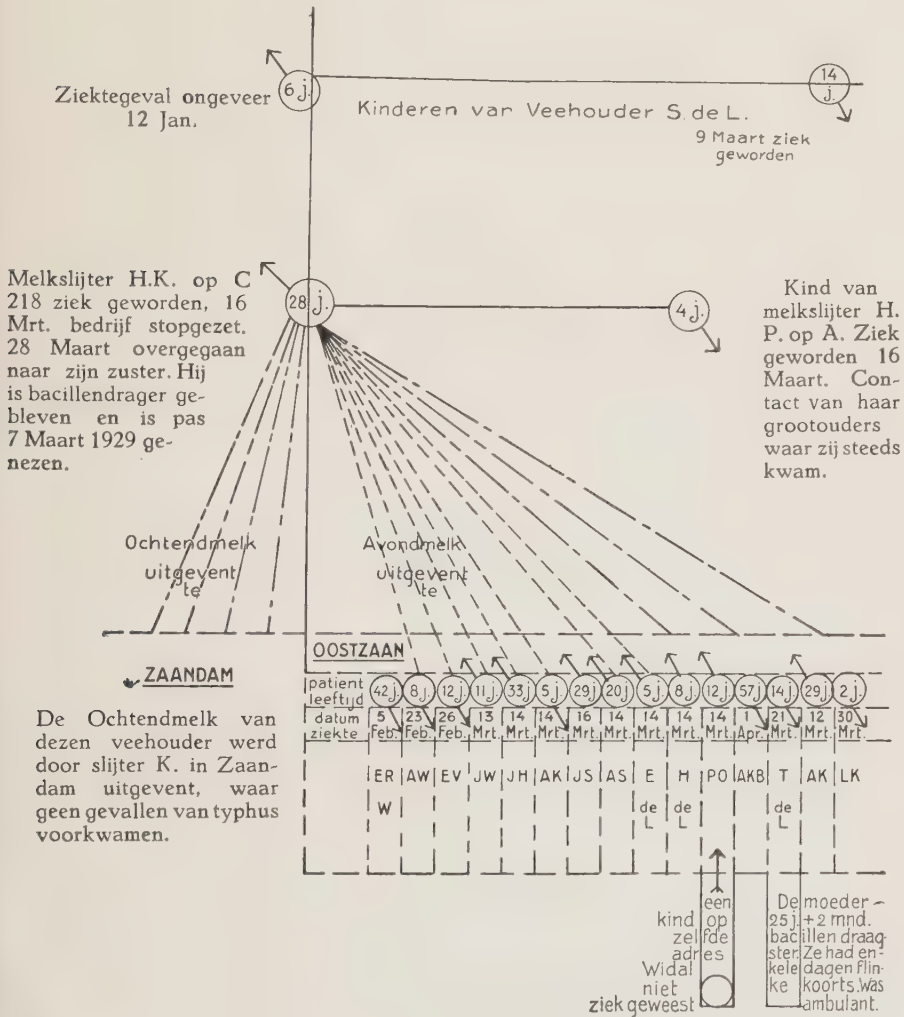
V

TYPHUSGEVALLEN IN DE ZAANSTREEK; MECHANISME DER BESMETTING

Hier volgen eenige gevallen van melkbesmetting te Oostzaan, die ik persoonlijk heb kunnen volgen en die ik belangrijk genoeg acht om in extenso te worden beschreven. Zij toonen de groote beteekenis van den bacillendrager voor de melkinfectie aan.

Het onderzoek naar het ontstaan eener typhusepidemie te Oostzaan in 1927 leverde interessante gegevens op. In Februari en begin Maart 1927 kwamen in Oostzaan eenige typhusgevallen voor, waarbij geen contact met elkaar bleek te bestaan, hoewel de verste gevallen slechts 500 M. van elkaar verwijderd waren. Het viel op, dat de gezinnen alle melk van één melkslijter ontvingen. Deze melkslijter, H. K., werd in het onderzoek betrokken. Hij ontving de melk van drie boerderijen. Op twee daarvan waren alle personen gezond; op de derde, de boerderij van S. de L., met een melkcapaciteit van 80 Liter per dag, had een kind volgens den huismedicus geeling, waarvoor het melkdieet kreeg. De Gemeentelijke Geneeskundige Dienst van Amsterdam, die de Widal-reactie bij door hemzelf afgenomen bloed deed, vond een positieve Widal-reactie ($1/250$) bij het juist herstelde kind van 6 jaar. Het was 12 Januari ziek geworden en na 6 weken hersteld. Het oudste kind van 14 jaar werd na de genezing van het jongste kind ziek en wel op 9 Maart. Na 9 Maart waren te Oostzaan 17 typhusgevallen in 10 gezinnen van tezamen 52 personen. In 15 andere gezinnen met 50 personen, die ook hun melk van de boerderij van S. de L. kregen, werd typhus niet waargenomen. Met zekerheid werd geconstateerd, dat in de gezinnen met typhus de melk niet werd gekookt. Eerst op 28 Maart, toen het bedrijf van den melkslijter H. K., die zijn melk betrok van de boerderij van S. de L. en zelf typhus kreeg op 16 Maart, werd stopgezet, kwamen de epidemie

Melkinfectie in Oostzaan, veehouder S. de L. Melkt per dag ongeveer 80 Liter melk. 25 Maart de melk in beslag genomen voor sterilisatie.



en hare wijze van verspreiding tot klaarheid. Wat toch was het geval? De melkslijter H. K., die 's morgens en 's avonds zijn melk kreeg van genoemde boerderij, bracht zijn ochtendmelk naar Zaandam. Het merkwaardige feit deed zich voor, dat geen zijner klanten te Zaandam typhus kreeg. De avondmelk werd genuttigd door dorpsgenooten, bij wie niet minder dan 17 gevallen van typhus werden waargenomen. De veronderstelling lag dus voor de hand dat de ochtendmelk niet, de avondmelk wel geïnfecteerd werd. Dit bleek inderdaad het geval te zijn, want na grondig onderzoek kon worden vastgesteld, dat het van typhus genezen kleine kind van 6 jaar de melk met typhusbacillen besmette. In 't vroege morgenuur nog in bed en niet bij de behandeling der melk aanwezig, had zij daartoe geen gelegenheid, maar 's avonds tegen 5 uur mocht zij melkimmers aangeven, de melk omroeren enz., waarbij de melk door deze jeugdige bacillendraagster werd besmet.

Aanvankelijk leverde de verklaring van een geval van typhus bij 't onderzoek moeilijkheden op, en wel het geval van een kind van H. P., melkslijter en leverancier van niet-besmette melk te Amsterdam, waar zich geen enkel geval van typhus onder zijn klanten voordeed. Het regelmatig bezoek van dit kind aan haar grootouders te Oostzaan, waar een typhuspatiënte werd verpleegd, ten huize waarvan besmette avondmelk werd gedronken, geeft de gereede verklaring van de aetiologie van dit geval. De melkslijter H. K., die 16 Maart zelf ook typhusziek werd, bleef 2 jaar lang bacillendrager en mocht gedurende al dien tijd zijn beroep niet uitoefenen.

Typhus-infectie September 1923—April 1924.

Midden September werd te Oostzaan een jongen van 18 jaar, G. de D., ziek. Na eenige weken bleek dat hij in ernstige mate typhus had, met een positive Widal $1/250$. Na hem kregen 13 personen in de periode November—Januari eveneens typhus. Een onderling epidemiologisch verband ontbrak. Wel vermoedde men dat zes gevallen, die melk betrokken van denzelfden melkslijter, de H., een gemeenschappelijke bron van infectie hadden. Deze suppositie werd waarschijnlijk, toen de zoon van den bewusten melkboer ook typhus kreeg en zijn broer eveneens, ofschoon niet ernstig. Bij dezen broer en bij beider moeder en zuster, die



Maatstok voor het afmeten der melk.



Het zeven der melk en het afmeten met een maatstok, welke bewerkingen, als ze met door typhusbacillen besmette handen verricht werden, herhaaldelijk aanleiding gaven tot melkinfectie.

hem verpleegden, was de reactie van Widal positief. Merkwaardig was, dat onder de Amsterdamsche klanten van dezen melkslijter de H., die ook in de hoofdstad zijn melk uitventte, zich geen typhusgevallen voordeden. Slijter de H. betrok zijn melk van negen boerderijen, waar geen zieken waren. Van alle bewoners dezer boerderijen werden de faeces onderzocht op typhusbacillen, echter zonder eenig resultaat, zoodat daar geen bacillendragers gevonden werden. Het melkbedrijf van de H., met een omzet van 800 Liter per dag, werd veiligheidshalve overgeplaatst naar elders.

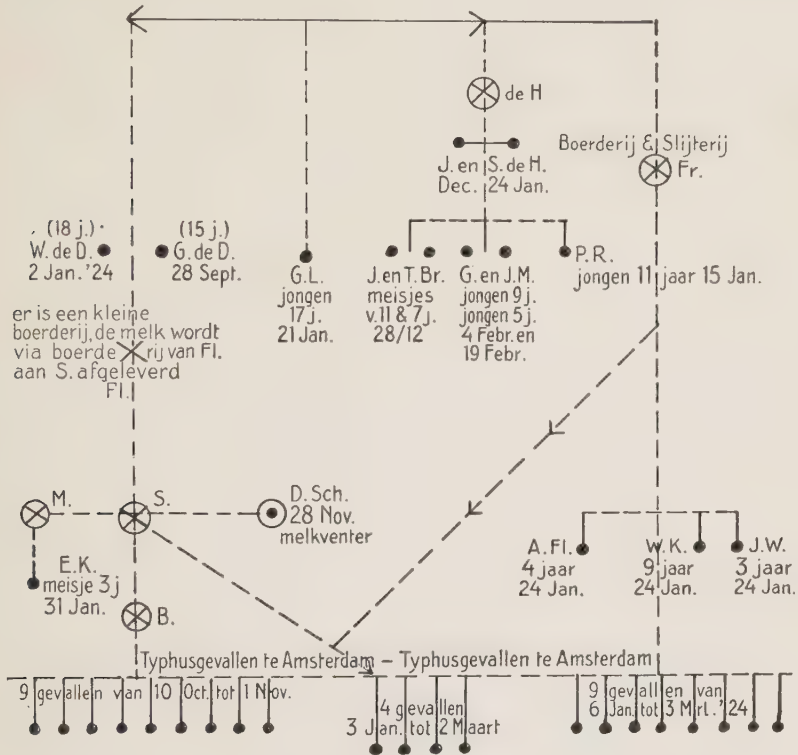
De Oostzaansche politieverordening verbood het wasschen van melkimmers in slooten; daarop werd ook toezicht gehouden. Den boeren die naast typhuspatiënten woonden, werd dit nog eens extra aangezegd.

Later zou blijken dat deze infecties niet via de melk plaats vonden.

Inmiddels kwamen te Amsterdam 9 gevallen van typhus voor bij menschen, die hun melk ontvingen via diverse slijters van den grossier B. te Landsmeer, in welke plaats op dat tijdstip typhus niet voorkwam. Bij onderzoek bleek dat juist in dien tijd grossier B. zijn melktekort aanvulde bij S. te Oostzaan, welke laatste eveneens melk leverde aan twee melkslijters te Oostzaan, van wie één zelf ziek werd, wiens bedrijf werd overgeplaatst, terwijl de andere onder zijn klanten een typhusgeval had. Onverwacht kwam er licht in deze kwestie, toen we bemerkten, dat de vader van de D. in een kleine schuur een paar koeien hield. De vader van de D. vervulde in huis o.m. de rol van verpleger van zijn zieken zoon. Maar zijn afwisselende omgang met dien zoon en met zijn melk, zonder dat hij zelfs zijn handen reinigde, maakte dat hij de oorzaak werd van de typhusinfectie in Amsterdam en van de laatste infectie in Oostzaan. Eerst zou de melk van deze koeien gebruikt worden door zijn zoon, maar bij navraag bleek dat de melk, die hiervoor niet geheel noodig was, gebracht werd bij een zwager van de D., veehouder Fl.. Deze nu leverde de besmette melk van de D. tegelijk met zijn melk aan den melkslijter S., die haar ten deele doorgaf aan den grossier B. te Landsmeer, welke laatste op zijn beurt door venten die melk bezorgde bij klanten te Amsterdam; ten deele verkocht S. deze melk aan twee melkslijters, D. Sch. en M. te Oostzaan, van wie één ziek werd en de ander

Bacillendraagster van 9 jaar logeert bij de grootouders en veroorzaakt deze typhusgevallen door contact en secundair een melk-infectie.

Op ongeveer 1 Januari komt ze weer op de boerderij tot ong. 15 Februari, waarna ze op medisch advies de boerderij verlaat.



onder zijn klanten één zieke had. De belangen van Amsterdam, zoo nauw verbonden met die van Oostzaan, van waar uit bewoners van Amsterdam door de melk waren geïnfecteerd, waren oorzaak dat een onderzoek vanwege den Gezondheidsdienst van Amsterdam in Oostzaam werd ingesteld. In het door dezen dienst opgestelde rapport, gedateerd Januari '24, vinden wij de oorzaak der infectie als volgt vermeld:

„Ofschoon met de aanwezigheid van verscheidene typhusbacillendragers rekening gehouden moet worden (onderzoek Dr. I. H. J. Vos) zijn de in Amsterdam in 1928 voorgekomen typhusgevallen No. 243, No. 255, No. 267, No. 270, No. 278, No. 280, No. 281, No. 283, No. 291, en de in 1924 voorgekomen gevallen Nos. 9, 12, 13 en 14, benevens de thans te Oostzaan voorkomende gevallen, op ongedwongen wijze uit de typhusgevallen bij veehouder D. te verklaren.” In Januari kwamen ook nog enkele typhusgevallen voor onder klanten van melkslijter Fr., n.l. J. W., 9 jaar oud, die 24 Januari typhus bleek te hebben, W. K., 10 jaar oud, die 18 Januari typhus kreeg, en A. Fl. ongeveer 20 Januari. Tevens constateerde men te Amsterdam van 6 Januari tot 3 Maart 13 typhusgevallen. De melkleverancier van 9 dezer zieken was Fr. te Oostzaan; 4 dezer patiënten betrokken melk van S., die bij een eventueel tekort aan melk in die dagen melk van Fr. ontving. Nu werden alle personen op de boerderij van Fr. gecontroleerd, d.w.z. onderzocht op typhusbacillen in faeces en urine. Een negenjarig meisje, nichtje van Fr., bleek bacillendraagster te zijn; zij had einde December haar intrek bij Fr. genomen. Nauwelijks was zij in 't begin van Maart van de boerderij verwijderd, of nieuwe gevallen kwamen niet meer voor. Een nauwkeurige anamnese bij dit negenjarig meisje bracht aan het licht, dat zij van September tot December van het vorige jaar de logée was geweest van haar grootouders, waar de eerste typhuspatiënt dezer typhusepidemie, dien we met den naam van de D. hebben aangeduid, veel kwam.

Dat onder de klanten van den melkslijter H. te Oostzaan typhus wel voorkwam, maar onder die te Amsterdam niet, behoeft ons niet te verwonderen. Het betrof hier een typhusinfectie van kinderen van 7—14 jaar, allen speelmakkers van elkander en van de bacillendraagster, zoodat hier de besmetting door direct contact zal hebben plaats gehad. G. L., jongen, 17 jaar, ziek geworden

21 Januari, vriend van G. de D., kwam ook veel ten huize der grootouders waar de bacillendraagster thuis was en is ook hoogstwaarschijnlijk op dezelfde wijze als zijn vriend met typhus geïnfecteerd. Na een half jaar genas de bacillendraagster spontaan van haar kwaal.

Vaccinatie.

Vaccinatie, het ideale middel in den strijd tegen verschillende infecties, is ook bij typhus van de grootste beteekenis. Zij dateert reeds van 1896, toen E. A. Wright doode typhusbacillen in het menschelijk bloed bracht, daartoe aangemoedigd door Richard Pfeiffer, die aantoonde dat niet alleen levende, maar ook doode bacillen, in het bloed gebracht, leiden tot immuniteit voor typhus. Twee maanden later verrichtte R. Pfeiffer in samenwerking met W. Kolle hetzelfde experiment. Zonder twijfel zijn beiden met Wright, Chantemesse en Widai de grondleggers van de prophylactisch-therapeutische behandeling, die thans algemeen erkend wordt. Wright kreeg de zorg voor de vaccinatie van het Britsche Leger. In meer dan 100.000 gevallen werd deze uitgevoerd, naar het heet met zeer gunstige resultaten. De morbiditeit moet onder niet-gevaccineerden zevenmaal grooter zijn geweest dan onder gevaccineerden. De mortaliteit was bij niet-gevaccineerden achtmaal grooter. De wereldoorlog en met name de tegenstelling tusschen de hygiënische en sanitaire verzorging van de troepen in het Westen en in het Oosten (Polen, Rusland, Servië en op den Balkan), heeft ons in elk geval o.m. dit geleerd, dat de vaccinatie tegen typhus voor de prophylaxis tegen de infectie niet genoeg kan worden gewaardeerd. Persoonlijk heb ik dienaangaande zeer gunstige ervaringen. Door mij werden, in samenwerking met den Gemeentelijken Gezondheidsdienst van Amsterdam, met een door het Rijks Serologisch Instituut te Utrecht bereid vaccin tegen febris typhoidea, dat per cm^3 , 1000 millioen kiemen bevatte, in Februari en Maart 1924 totaal 744 personen te Oostzaan ingeënt. Twee achtereenvolgende weken werd subcutaan toegediend $\frac{1}{2}$ cm^3 ., de derde week 1 cm^3 . Van de 744 personen, die zich vrijwillig aan de kosteloze behandeling onderwierpen, werden 296 driemaal en 185 tweemaal gevaccineerd, terwijl voor 263 personen de lichte reactie van de vaccinatie voldoende

motief was om het bij een enkele vaccinatie te laten. Huisgenooten en verpleegsters werden bovendien per os geïmmuniseerd met het door Besredka aanbevolen antityphus bilivaccin. Dit vaccin is een combinatie van rundergal en doode typhusbacillen in tabletvorm en wordt drie achtereenvolgende dagen een uur voor 't ontbijt ingenomen. Van 1910 tot Juli 1924 kwamen officieel voor 95 typhusgevallen met 12 dooden. Van Juli 1924 tot November 1931 werden gemeld 31 typhusgevallen, zonder één sterfgeval. Van deze 31 typhusgevallen waren twee gevallen van paratyphus B. Acht van de typhuspatiënten waren in 1924 éénmaal gevaccineerd, drie patiënten driemaal, vier hadden zich tweemaal laten vaccineren. Bij de gevaccineerden had de typhus een korter en lichter verloop. Toch hadden ze allen labiele temperatuur en waren ze gevoelig voor dieetfouten en inspanning.

In de laatste jaren neemt de typhus in Oostzaan merkbaar af, een verschijnsel, dat ik in verband breng met de verbeterde hygiënische toestanden (waterleiding), met de strengere handhaving van de wet inzake de melkverzorging, de strenge controle als uitvloeisel van de Warenwet 1925 en met het weren van bacillendragers uit bedrijven waar zij met voedingsmiddelen in aanraking komen, en last not least met de prophylactische vaccinatie van mensen, die met typhuspatiënten in contact zijn geweest.

Typhus-bestrijding

Waar typhus voorkomt, is het opsporen van de bacillendragers van de grootste beteekenis. Het in den wilde weg onderzoeken van faeces en urine van mensen, in wier omgeving typhuslijders zijn voorgekomen of die met dergelijke lijders op eenigerlei wijze in contact zijn geweest, heeft geen nut. Slechts in een zeer gering percentage der gevallen heeft men een positief resultaat bij het onderzoek der dejecta en dit onderzoek zou stellig, gezien den arbeid dien het vereischt, een teleurstelling worden. Het spreekt vanzelf, dat men dit onderzoek niet achterwege zal laten, zoo men door epidemiologisch onderzoek aanwijzingen krijgt, dat bepaalde personen vermoedelijk bacillendragers zijn. Ook worden tegenwoordig herstelde typhuszieken na de genezing steeds gecontroleerd, of er typhusbacillen in hun faeces of urine zijn. Dit onderzoek is eenvoudiger en belooft meer succes. Stellig van niet minder

belang voor een doeltreffende typhusbestrijding is de zorg om te voorkomen dat bacillendragers verre blijven van aanraking met voedingsmiddelen. Men bereikt dit door bacillendragers verre te houden van de melk, hen niet te laten arbeiden op een boerderij bij de melkwinning, noch hun de zorg voor het transport, den verkoop of het verwerken van melkproducten op te dragen. Men zorge er voor dat bacillendragers in keuken, winkels, magazijnen van voedingsmiddelen, café-restaurants geen emplooi vinden. Alles zal in het werk moeten worden gesteld om de uitscheiding van ziektekiemen door bacillendragers te doen eindigen. Geneeskundige behandeling van schijnbaar gezonden is derhalve aangewezen.

Wat het vrijmaken der urine van typhusbacillen betreft zal een geneeskundige behandeling meestal succes hebben; minder gunstig zullen de pogingen uitvallen om de bacteriën uit de faeces te doen verdwijnen. Dit wetende, zal men bacillendragers dienen te wijzen op de gevaren, en reinheid als eersten eisch moeten stellen. De dejecta moeten worden gedesinfecteerd, en voor een behoorlijke rioleering of een septictank moet worden gezorgd. In Oostzaan wordt wel bij verordening een septictank bij de huizen bevolen, maar aan dit voorschrift wordt helaas niet de hand gehouden. Helaas, want er zijn hier nog betrekkelijk veel bacillendragers. Al weten we zeer wel dat melk en slootwater onder bepaalde omstandigheden bij uitstek den typhus verspreiden, zoo mag toch ook als bekend worden verondersteld, dat alle soorten van levensmiddelen, welke met het ziektmakend agens in contact komen, bijv. door indirecte infectie als door vliegen, die met behulp van antennes en pooten bacillen daarop deponeren, aanleiding kunnen geven tot verspreiding van de ziekte. De besmetting kan ook plaats vinden door toevoeging van besmet water aan de melk. Het omwasschen van het vaatwerk daarmede is voor de verspreiding van de besmetting reeds voldoende. Feitelijk dient alleen leidingwater gebruikt te worden voor het reinigen van melk-utensiliën, wil men de maatschappij tegen typhus-epidemieën beschermen. Waar leidingwater niet voorhanden is, neme men niet zijn toevlucht tot halve maatregelen, maar sla Nortonpompen, zooals er in Oostzaan op diverse plaatsen waren vóór er waterleiding was. Door prophylactische maatregelen als het opsporen en zoo mogelijk de vrijwillige isolatie van bacillendragers, ontsmetting der dejecta en

vaccinatie van zoo mogelijk alle personen van het gezin, waarin typhus heerscht of voorkwam, zoomede van hen, die door verpleging of als hulp in de huishouding of in 't bedrijf direct of zijdelings met typhuspatiënten in aanraking zijn geweest, zal het, met inachtneming van hygiënische maatregelen en strenge contrôle op de melkcentra en hun hygiënische verzorging, mogelijk zijn, iedere verspreiding van typhus te voorkomen.

Aantal aangegeven typhusgevallen van 1910—1931

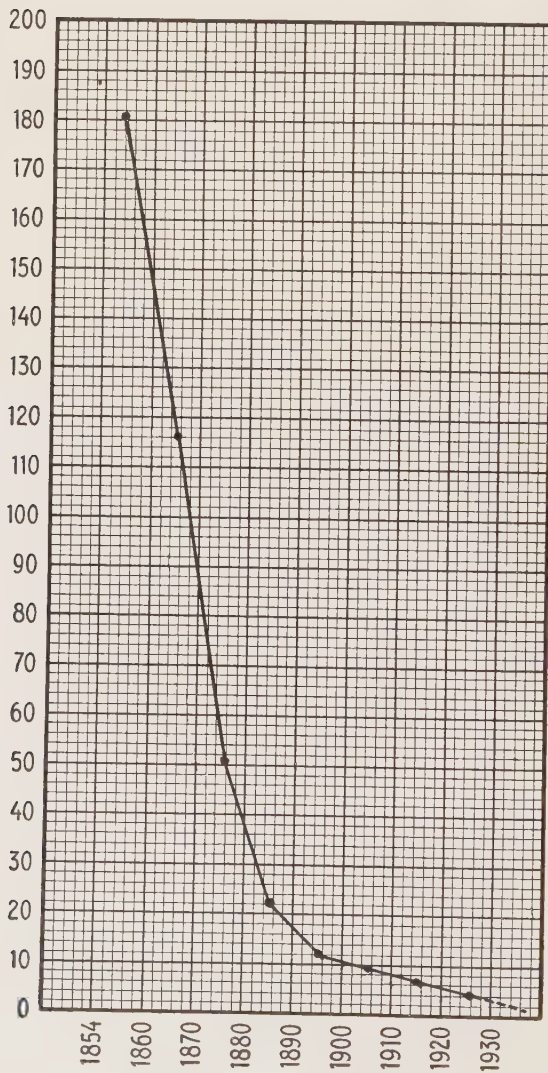
1910	6	
1911	3	
1912	0	
1913	7	
1914	4	
1915	2	
1916	4	
1917	21	
1918	9	
1919	11	
1920	4	
1921	5	
1922	0	
1923	9	
1924	16	10/6 inenting tegen typhus
		20 Feb.—8 Mrt. 1924
1925	6	(waarvan één paratyphus)
1926	1	(paratyphus)
1927	19	
1928	0	
1929	0	
1930	1	
1931	0	

Als men nu nog eens nagaat de reeks typhusgevallen in Oost-zaan met ongeveer 4000 inwoners, daarbij rekening houdende met het tegenwoordig, dank zij de betere bacteriologische methode van onderzoek, beter en vlugger herkennen van typhus dan vroeger, dan merkt men een duidelijken teruggang, tot bijna verdwijnen.

Jaren	Aantal ziekte-gevallen	Aantal sterf-gevallen	Aantal ziekte-gevallen per 100.000 der bevolking	Aantal sterf-gevallen per 100.000 der bevolking	Percentage sterfgevallen van de ziektegevallen
1854-1859				181 p. jaar	
1860-1869				116 p. jaar	
1870-1879				51 p. jaar	
1880-1889				22 p. jaar	
1890-1899				12 p. jaar	
1900					
1901	266	40	50.5	7.6	15.0
1902	255	43	47.7	8.1	17.0
1903	277	42	51.0	7.6	15.0
1904	375	45	67.9	18.1	12.0
1905	438	64	79.0	11.5	14.6
1906	398	56	70.1	9.8	14.0
1907	506	55	89.6	9.8	10.9
1908	442	66	78.1	11.7	15.0
1909	271	24	47.9	4.3	9.0
1910	273	35	48.0	6.1	12.8
1911	181	29	31.3	5.0	16.0
1912	128	17	21.9	3.0	13.2
1913	266	25	44.9	1.2	9.4
1914	182	22	30.2	3.6	12.1
1915	165	19	26.9	3.1	11.5
1916	159	12	25.5	1.9	7.5
1917	181	28	28.5	4.4	15.5
1918	551	107	85.7	16.6	19.4
1919	627	70	97.1	10.8	11.2
1920	368	55	56.6	8.5	15.0
1921	267	42	39.0	6.1	15.7
1922	159	20	23.3	2.8	12.5
1923	309	45	44.0	6.1	14.0
1924	167	27	23.5	3.8	16.1
1925	159	21	22.2	2.9	13.2
1926	85	13	11.8	1.8	15.3
1927	94	13	12.9	1.8	13.8
1928	113	16	15.3	2.2	14.2
1929	50	10	6.6	1.3	20.0

De gemiddelde sterfte aan febris typhoida per jaar
en per 100.000 inwoners te Amsterdam, blijkt uit de
volgende tabel en graphiek:

1854—1859 . . .	181	1890—1899 . . .	12
1860—1869 . . .	116	1900—1909 . . .	9
1870—1879 . . .	51	1910—1919 . . .	5.9
1880—1889 . . .	22	1920—1929 . . .	3.7



Dat deze teruggang zich niet beperkt tot een plaats als Oostzaan, ziet men aan de typhus-statistiek in 't algemeen. Als voorbeeld volgt hier het verloop van den typhus in Amsterdam, met het sterftecijfer sedert 1860 (zie bijgaande tabel).

Wanneer we deze tabel nagaan, vallen verschillende feiten direct in 't oog. In de eerste plaats de groote vermindering van het aantal typhusgevallen: van 266 in 1901 tot 50 in 1929. Omgerekend naar het aantal gevallen per 100.000 inwoners is de teruggang nog grooter, n.l. van 50.6 in 1901 tot 6.6 in 1929. Het aantal sterfgevallen is teruggedaan van 40 in 1901 tot 10 in 1929, of per 100.000 inwoners van gemiddeld 9 van 1901—1910 tot 1.3 in 1929. De sterftekans is sedert 1900 ongeveer gelijk gebleven. Hieruit blijkt dat de prophylaxis grooter triomphen op den typhus behaald heeft in de laatste 30 jaren, dan de therapie. De groote vermindering vooral van de sterfte aan typhus — tegenwoordig 1,3 tegen 181 per 100.000 in de jaren 1854—1860 — laat geen twijfel aan de groote successen der diverse prophylactische hygiënische maatregelen, die in dit proefschrift zijn genoemd.

(In 1923, 1924, 1927)

Interessant is het na te gaan, hoe de huisgenooten van de patiënten zich gedroegen in de jaren 1923—'27.

In het gezin van slijter de H. bleek de moeder een Widal-reactie van $\frac{1}{100}$, en een zuster eveneens een van $\frac{1}{100}$ te hebben. In het gezin K. had de vader een Widal-reactie van $\frac{1}{250}$, en een broer een van $\frac{1}{50}$. In het gezin Sch. hadden een broer en twee kinderen een reactie van $\frac{1}{50}$. Bij de overige 24 huisgenooten van typhus-patiënten, bij wie de Widal-reactie gedaan werd, was deze negatief; onder al deze personen kwam geen bacillendragers voor. In 1927 waren de huisgenooten allen goed, behalve één moeder, die bacillendraagster werd en één huisgenoot van een der patiënten, die een positieve Widal-reactie had. Een typhus-patiënt (H. K.) bleef twee jaar bacillendragers.

STELLINGEN

I

Het soms zeer hinderlijke kaak„schnappen” kan men verhelpen door extirpatie van den discus articularis.

II

Humaniteit en sociaal belang eischen dat degenen, wier gelaat verminkt is door verlies van den neus (lupus, lues etc.), door de overheid (Burgerlijk Armbestuur) finantieel in staat gesteld worden, indien zij zelf de kosten niet kunnen dragen, tot het aanschaffen van de hulpmiddelen, waarmede goede gelatine-neusprothesen gemaakt kunnen worden.

III

In de groote melkcentra is het gewenscht, dat de jeugd op de lagere school de hygiënische begrippen van besmetting en infectie bijgebracht worden.

IV

Er bestaat een cerebrale regulatie van de witte bloedlichaampjes.

V

De rationeelste typhusbestrijding is het opsporen en zooveel mogelijk vrijwillig isoleeren der bacillendragers.

VI

Bij het ontstaan der erosie corneae recidivans kunnen constitutioneele elementen een rol spelen.

VII

Het is gewenscht bij epidemisch voorkomen van typhus van overheidswege gelegenheid te geven tot kostelooze vaccinatie tegen typhus, zooals dit ook bij pokken (alastim) gebeurt.

VIII

In de aetiologie van de postoperatieve angina speelt de neustamponade geen rol.

